

Aus dem Max-Planck-Institut für **Psychiatrie in München**

Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin E. Keck

Ehem. Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer

Die Effekte von Schlaf auf die physiologische Reizverarbeitung
und die emotionale Gedächtnisbildung; eine simultane
Hautwiderstands- und hochaufgelöste
elektroenzephalographische Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Simone Cornelia Scharl
aus
München
2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ernst Pöppel
Priv. Doz. Dr. Frank Padberg
Prof. Dr. Scheyl Noachtor

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Victor Spoormaker PhD

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung 09.07.2015

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
EINLEITUNG	7
Allgemeine und historische Informationen zum Thema Schlaf	8
Geschichte der Schlafforschung	8
Polysomnographie	9
Schlafarchitektur des Gesunden	12
Neuronale und neurophysiologische Prozesse während des Schlafes	13
Funktion des Schlafes	17
Schlaf und Gedächtnis	18
Allgemeine Unterscheidungen zu Gedächtnis	18
Schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	19
Schlaf und sein Einfluss auf die verschiedenen Gedächtnisformen	22
Schlaf und emotionales Gedächtnis	24
Emotionales Gedächtnis	24
Angstgedächtnis und Angstextinktionsgedächtnis	24
Neuronale und neurophysiologische Prozesse bei der Aufnahme und Speicherung emotionaler Inhalte	26
Encoding	26
Konsolidierung	28
Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses	29
Schlaf als Einflussfaktor auf emotionales Gedächtnis	29
Schlaf und Angstgedächtnis	30
Schlaf und Angstextinktionsgedächtnis	31
Schlaf und physiologische Verarbeitung	33
Wahrnehmung als Voraussetzung für physiologische Verarbeitung	33
Messung von physiologischer Verarbeitung	34
Neuronale und neurophysiologische Prozesse bei der physiologischen Verarbeitung nicht emotionaler Stimuli	36
Schlaf als Einflussfaktor auf die physiologische Verarbeitung	37
Physiologische Verarbeitung und emotionale Stressoren	39
EIGENE FRAGESTELLUNG	40
Eigene Fragestellung	41
HYPOTHESEN	42
Hypothesen	43
METHODEN	44
Studiendesign	45

Probanden	46
Präexperimentelle Vorbereitungen	46
Randomisierung	46
Testpsychologische Verfahren	47
Experimentteil – physiologische Verarbeitung	48
Oddball-Paradigma	48
EEG-Datenerhebung und Auswertung während des Oddball-Paradigmas	48
Experimentteil – emotionales Gedächtnis	50
Angstkonditionierung	50
Aufzeichnung und Analyse der Hautwiderstandsdaten (Skin Conductance Response - SCR)	51
Aufzeichnung und Auswertung der polysomnographischen Daten	53
Statistische Auswertung der Daten	54
ERGEBNISSE	55
Ergebnisse der Polysomnographie	56
Ergebnisse des Experimentteils – emotionales Gedächtnis	58
Ergebnisse der Hautwiderstandsdaten	58
Korrelation Hautwiderstandsdaten und polysomnographische Daten	59
Ergebnisse zur subjektiven kognitiven Konsolidierung	60
Korrelation der Ergebnisse der subjektiven kognitiven Konsolidierung mit den polysomnographischen Ergebnissen	62
Ergebnis physiologische Stimulusverarbeitung	63
Ergebnisse für die physiologische Stimulusverarbeitung nach der Intervention	64
DISKUSSION DER ERGEBNISSE	67
Diskussion der Ergebnisse des Experimentteils „Mittagsschlaf und emotionales Gedächtnis“	68
Diskussion der Ergebnisse des Experimentteils „Mittagsschlaf und neurophysiologische Verarbeitung“	74
Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse beider Experimenteile	76
ZUSAMMENFASSUNG	78
Zusammenfassung	79
LITERATURVERZEICHNIS	86
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	107
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	109

DANKSAGUNG	111
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	112

Einleitung

Allgemeine und historische Informationen zum Thema Schlaf

Schlaf wird als ein natürlich periodisch wiederkehrender Zustand beschrieben, in dem sich Körper und Geist in einem gewissen Ruhezustand befinden. Willensäußerungen und Bewusstsein sind zeitweilig außer Kraft, körperliche Funktionen sind zum Teil aufgehoben. Desweiteren kann Schlaf als Verhaltenszustand beschrieben werden. Charakteristisch hierfür sind eine unbewegliche Körperhaltung sowie ein herabgesetztes Ansprechvermögen auf externe Reize, welche jedoch leicht reversibel sind.

Physiologische Schlafverhältnisse scheinen einen wichtigen Beitrag für die Aufrechterhaltung von körperlichem, geistigem, seelischem und sozialem Wohlbefinden zu leisten.

Geschichte der Schlafforschung

Das Interesse am Schlaf, insbesondere am Ablauf und dem Sinn beschäftigt die Menschheit bereits seit der Antike. So lassen sich die Anfänge der wissenschaftlich belegten Schlafforschung bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen. Zu diesem Zeitpunkt begannen die ersten systematischen Untersuchungen des Schlafes. Ernst Kohlschütter promovierte 1862 zum Doktor der Medizin mit seinen damaligen Forschungen zur Schlaffestigkeit. Beispielsweise fand er heraus, dass die Schlaftiefe während des Schlafens variiert. Als Kurve dargestellt ist deren Verlauf in den ersten Stunden nach Schlafbeginn steil und flacht mit zunehmender Schlafdauer ab (Kohlschütter, 1863). Revolutioniert wurde die Schlafforschung jedoch durch die Erfindung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den deutschen Psychiater Hans Berger im Jahr 1929 (Berger, 1929). Damit entstand erstmalig die Möglichkeit, eine durch Neuronenaktivität hervorgerufene elektrische Potentialschwankung zu messen, aufzuzeichnen und zu vergleichen. Bis heute ist das EEG aus der neurologischen und der psychiatrischen Diagnostik nicht wegzudenken. Durch EEG-Messungen während des Schlafes konnte gezeigt werden, dass Schlafen ein dynamischer Vorgang mit spezifischen neuronalen Aktivitätsmustern ist, welche durch biologische und physiologische Mechanismen exakt gesteuert werden. Alfred Loomis erkannte unter anderem den Zusammenhang zwischen elektroenzephalographisch gemessener neuronaler Aktivität während des Schlafes und Erweckbarkeit der Probanden. Dies veranlasste ihn zu einer ersten Einteilung des Schlafverlaufes in verschiedene Stadien (Loomis, 1973). Bereits Berger (Berger, 1929) beobachtete bei einem, nach dem Nachtdienst eingeschlafenen Assistenzarzt langsamwellige hirnelektrische Aktivität. Loomis

bestätigte Bergers Beobachtung von verlangsamter hirnelektrischer Aktivität mit Vergrößerung der Amplitude bei zunehmender Schlaftiefe in eigenen Messungen an schlafenden Probanden. Gemeinsam mit den Entdeckungen von Aserinsky und Kleitman, welche wiederkehrende Schlafphasen mit raschen Augenbewegungen beobachteten, ermöglichten diese Autoren so eine grobe Gliederung des Schlafes in drei Schlafstadien. Diese sogenannten „rapid eye movement“-Phasen (REM-Phasen) treten periodisch bis zu sechsmal während des Schlafes auf (Aserinsky, 1953 und 2003). Bis 1968 wurde auf Grund dieser Erkenntnisse in drei Funktionszustände des Gehirns unterschieden, in Wachheit, in Non-REM-Schlaf und in REM-Schlaf. Rechtschaffen und Kales veröffentlichten 1968 eine Klassifikation mit einer Einteilung von fünf unterschiedlichen Schlafstadien (Rechtschaffen und Kales, 1968), die 2007 durch die American Association of Sleep Medicine (Iber und Kollegen) durch eine Einteilung mit vier Schlafstadien abgelöst werden sollte (Iber, 2007). Beide Einteilungen finden aktuell Verwendung, da die neuere Klassifikation in der Fachliteratur noch gegensätzlich diskutiert wird (American Sleep Disorder Association, 1992; Danker-Hopfe et al., 2009; Marcus, 2008; Ruheland et al., 2009).

Polysomnographie

Für die Beurteilung des Schlafes sowie das Erkennen eventueller Schlafstörungen beim Menschen stellt die Polysomnographie die Methode der Wahl dar. Die Ermittlung der Schlafstadien erfolgt anhand elektroenzephalographischer Messungen. Zusätzlich werden ein Elektrookulogramm (EOG), zur Messung von Augenbewegungen und ein Elektromyogramm (EMG) zur Erfassung des Muskeltonus während des Schlafes aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgt anhand einzelner Schlafepochen. Definitionsgemäß entsprechen 30 Sekunden des aufgezeichneten Polysomnogramms einer Epoche.

Die Schlafstadien, die während des Schlafes periodisch und mit variierender Dauer durchlaufen werden sind nach Rechtschaffen und Kales folgendermaßen definiert (Rechtschaffen und Kales, 1968).

Es wird zwischen REM-Schlaf („rapid eye movement“-Schlaf) und NREM-Schlaf („Non-REM-Schlaf“) unterschieden.

Das REM-Stadium ist gekennzeichnet durch episodische schnelle Augenbewegungen im EOG bei Muskelatonie im EMG. Im EEG zeigen sich desynchronisierte und gemischtfrequente Aktivitäten mit

einer kleinen Spannungsamplitude. Das Auftreten von Theta-Oszillationen (Theta-Wellen) ist außer im Wachzustand auch typisch für dieses Schlafstadium. REM-Schlaf ist assoziiert mit intensiven, oft auch surrealen Träumen. Jedoch auch in anderen Schlafstadien wird geträumt, allerdings weniger lebhaft und emotional.

NREM-Schlaf wird in vier weitere Schlafstadien unterteilt.

Als NREM-Stadium 1 wird die Einschlafphase bezeichnet. Hierbei handelt es sich um ein leichtes Schlafstadium, was vom Schlafenden noch nicht als Schlaf empfunden werden muss. Es zeigt sich in dieser Phase ein gemischtfrequentes niedergespanntes EEG, mit einer Frequenz von 2-7 Hz und einer Amplitude von 50 – 70 μ V. In dieser Phase werden langsame, rollende Augenbewegungen und ein abnehmender Muskeltonus beobachtet.

Der Übergang in NREM-Stadium 2 wird durch das Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln bei geringer EEG-Amplitude und einer Frequenz über 2 Hz definiert. K-Komplexe sind eine schnelle, spitze EEG-Negativierung, unmittelbar gefolgt von einer spitzen EEG-Positivierung, mit einer Gesamtdauer von mehr als 0,5 Sekunden. Schlafspindeln sind crescendo-decrescendo EEG-Aktivitäten im Bereich zwischen 11 – 15 Hz (siehe dazu auch Abbildung 2).

Das NREM-Stadium 3 ist charakterisiert durch das Auftreten von Delta-Wellen. Diese liegen bei 2 Hz und bei einer Amplitude von über 75 μ V. Von NREM-Stadium 3 spricht man Definitionsgemäß bei 20 bis 50 Prozent Delta-Wellen in einer Epoche. Über 50 Prozent Delta-Wellen innerhalb einer Epoche definiert das NREM-Stadium 4. Zusammen werden beide Stadien als Tiefschlaf (englisch: Slow-Wave Sleep - SWS) bezeichnet.

Auf Grund der Ähnlichkeit der Schlafstadien NREM-Stadium 3 und NREM-Stadium 4 wurde 2007 von der American Academy of Sleep Medicine eine neue Schlafstadieneinteilung vorgeschlagen (Iber, 2007). Die Einteilung umfasst vier Schlafstadien. REM entspricht weiterhin dem REM-Stadium nach Rechtschaffen und Kales. Stadium N1 entspricht dem NREM-Stadium 1, ebenso N2 dem NREM-Stadium 2. Stadium N3 bezeichnet Tiefschlaf (SWS), fasst also NREM-Stadium 3 und 4 zusammen.

Polysomnographische Besonderheiten gegliedert nach Schlafstadien

<u>Stadien</u>	<u>Elektroenzephalogramm (EEG)</u>	<u>Elektrookulogramm (EOG)</u>	<u>Elektromyogramm (EMG)</u>	<u>Anteil an Gesamtschlaf (%) bei jungen gesunden Probanden</u>
Wachphase	Alpha- (8-13 Hz) und Beta-Wellen (15-35 Hz)	Rasche Augenbewegungen	Wechselnde Muskelspannung	<5%
NON-REM				
Stadium 1	Alpha-, Beta- und Theta-Wellen (2-7 Hz)	Langsame, rollende Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	Ca. 55 – 60 %
Stadium 2	Siehe Stadium 1 Zusätzlich Schlafspindeln (12-14 Hz) und K-Komplexe (>2 Hz)	Keine Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	
Stadium 3	Delta-Wellen (1-4 Hz), weniger als 50 % innerhalb einer Epoche	Keine Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	Ca. 15 – 25 %
Stadium 4	Delta-Wellen (1-4 Hz), mehr als 50 % innerhalb einer Epoche	Keine Augenbewegungen	Muskelspannung geringer als im Wachzustand	
REM	Beta-Wellen, Alpha-Wellen und Theta-Wellen	Periodisch auftretende schnelle Augenbewegungen	Keine Muskelspannung, gelegentliche Zuckungen möglich	Ca. 20– 25 %

Abbildung 1: Darstellung der einzelnen Schlafstadien mit zugehörigen Besonderheiten im EEG, EOG und EMG sowie prozentuale Anteile am Gesamtschlaf. (Stuck, 2009)

Schlafarchitektur des Gesunden

Während des physiologischen Schlafablaufes lässt sich neben den spezifischen EEG-Mustern auch ein charakteristischer Schlafaufbau erkennen. Dieser als Schlafarchitektur bezeichnete Aufbau umfasst bei einem jungen gesunden Individuum alle Schlafstadien. Der Messzeitraum beginnt im Allgemeinen mit dem Zu-Bett-Gehen. Der Zeitraum von Wachphase bis zum Auftreten einer Epoche von Schlafstadium 2, beziehungsweise selten früh auftretende Schlafstadien 3, 4 oder REM-Schlaf wird als Einschlaf latenz bezeichnet. Nach einer variablen Wachphase, nach dem Zu-Bett-Gehen tritt NREM-Stadium 1 ein. Das NREM-Stadium 1 hat entweder Aufwachen oder, bei gesunden Personen den Übergang in NREM-Stadium 2 zur Folge, mit einer anschließenden Tiefschlafphase (Schlafstadium 3 und 4 /SWS). Circa 60 bis 80 Minuten nach dem Einschlafen endet der Tiefschlaf, die Körperposition wird häufig geändert und nach möglicher kurzer Wachphase können NREM-Stadium 1 und 2 erneut, jedoch kürzer als zum Schlafbeginn, durchlaufen werden, diesmal gefolgt von einer ersten REM-Schlaf-Phase. Tiefschlaf und REM-Schlaf haben je einen Anteil von circa 20 % am Gesamtschlaf. Der beschriebene Schlafzyklus wird im Laufe der Nacht bis zu fünfmal durchlaufen, wobei sich die Anteile der jeweiligen Schlafstadien pro Schlafzyklus verändern. In der ersten Schlafhälfte dominiert der Anteil an Tiefschlaf, wohingegen in der zweiten Hälfte die REM-Schlafphasen länger sind (Borbély, 1984). Graphisch lässt sich der Wechsel von Schlafzyklen in einem Hypnogramm darstellen.

Hypnogramm mit schlafstadienspezifischen EEG-Mustern

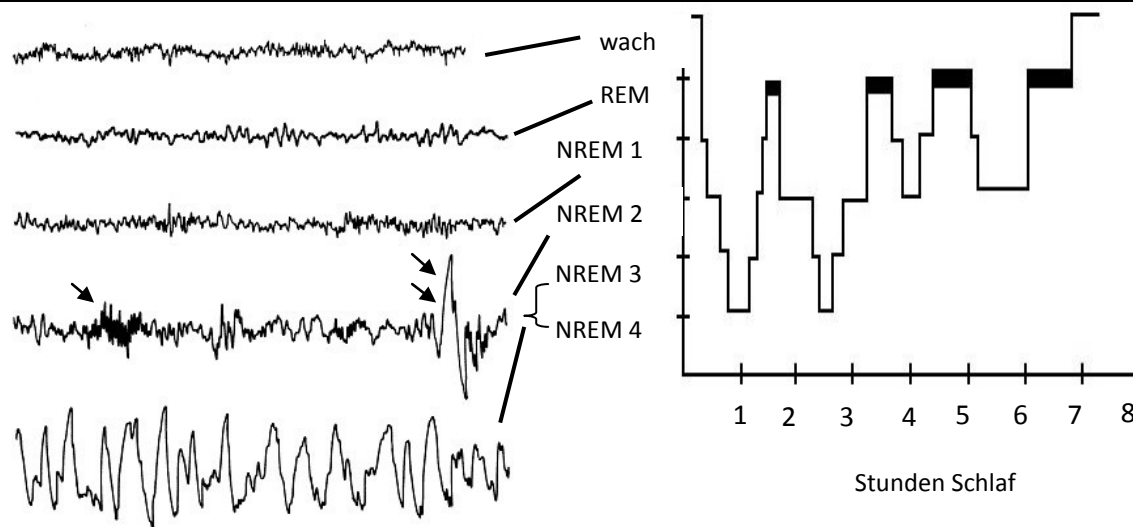


Abbildung 2: Typische Schlafarchitektur einer Nacht. Dargestellt auf der rechten Seite, vier Schlafzyklen mit den unterschiedlichen Schlafphasen. Auf der y-Achse sind die Schlafstadien aufgetragen, die x-Achse stellt den Schlafzeitraum in Stunden dar. Zu Schlafbeginn größerer Anteil an SWS, im Verlauf deutliche Zunahme des REM-Schlafanteils. Linksseitig dargestellt, die typischen EEG-Signale spezifisch für die jeweiligen Schlafstadien. Für NREM-Stadium 2 typisch, das Auftreten von Schlafspindeln (Pfeil) und K-Komplexen (Doppelpfeil). (Dresler, 2007).

Neuronale und neurophysiologische Prozesse während des Schlafes

Die elektroenzephalographisch abgeleiteten Potentialschwankungen sind Ausdruck neuronaler Aktivität, die durch ein komplexes hormonell- und Neurotransmitter-vermitteltes Zusammenspiel verschiedener kortikaler und subkortikaler Zentren gesteuert wird. Hieraus ergibt sich das spezifische EEG-Muster der verschiedenen Schlaf- beziehungsweise Wachanteile. Beteiligte anatomische Strukturen als Korrelate zu physiologischen Vorgängen sind seit der Einführung von funktionellen Untersuchungsmethoden nachweisbar. So ist beispielsweise für den Übergang vom Wachzustand zu Schlafstadium 1 in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), beziehungsweise in der Positronenemissionstomographie (PET) eine verminderte Signalintensität in allen Stationen des reizverarbeitenden Anteils des zentralen Nervensystems kennzeichnend. Dies wird als eine reduzierte neuronale Impulsgabe gewertet. Vor allem die Impulse des aufsteigenden aktivierenden Systems des Hirnstammes und des Diencephalons sowie die kortikal afferenten Fasern des Thalamus und des Neokortex (Steriade 2001) zeigen eine reduzierte neuronale Aktivität in den funktionellen Untersuchungen. Diese Regionen unterliegen ihrerseits wiederum einer komplexen Steuerung durch untergeordnete Zentren, auch hier kann in funktionellen Untersuchungen ein Aktivitätsrückgang der

beteiligten Neurone beobachtet werden. Dies beinhaltet vor allem einen Rückgang der Aktivität im Locus coeruleus mit seinen noradrenerg vermittelnden Afferenzen und eine Verminderung der serotonergen Einflüsse der Raphe-Kerne. Weiterhin findet sich eine verminderte Aktivität im Bereich des mesopontinen Tegmentums durch cholinerg vermittelnde Neurone. Zusätzlich findet sich eine gesenkte Impulsrate in den Kernen der Tuberomammillaria mit Histamin als Neurotransmitter und in den orexinergen lateralen Hypothalamusneuronen (Pace-Schott und Hobson, 2002). Zusammenfassend kann anhand dieser Untersuchungsergebnisse von einer globalen neuronalen Aktivitätsminderung, gepaart mit einer verminderten Neurotransmitterfreisetzung auf unterschiedlichen zerebralen Ebenen während des Überganges vom Wach- in den Schlafzustand, ausgegangen werden. Die Aktivität der erwähnten steuernden Zentren ist wiederum von zirkadianen und homöostatischen Signalen, unter anderem durch den Hypothalamus, beeinflusst (Saper et al., 2001). Dies stellt möglicherweise die Schnittstelle zwischen einem Individuum und seinen Umweltbedingungen sowie die jeweilige Anpassung zur Erhaltung der Homöostase dar. Während des NREM-Schlafes stehen thalamokortikale Neurone unter dem inhibierenden Einfluss des Nucleus reticularis, mit GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als Neurotransmitter. Somit verringert sich der kortikale Input durch den Thalamus. Die Übertragung von Informationen aus sensorischen Schaltkernen des Thalamus wird vermindert beziehungsweise komplett unterdrückt. Somit findet, im Gegensatz zum Wachzustand, kein Informationsaustausch mit dem Kortex statt (Steriade, 2000). Die kortiko-kortikale Konnektivität bleibt unbeeinflusst und zeigt eine Aktivität ähnlich der des Wachzustandes (Steriade, 2001 / 2000). Einige Neurone steigern sogar die Impulsgebe während des NREM-Schlafes. Erkenntnisse über die Aktivität beteiligter Neurone während der frühen NREM-Schlafphasen erklären das typische EEG-Muster während NREM-Stadium 1 und NREM-Stadium 2 (Steriade, 1999 / 2001 / 2000). Der Wechsel von kortikaler Aktivität, vermittelt durch Informationsübertragung durch den Thalamus, zu autonomer kortikaler Aktivität ohne Steuerung durch den Thalamus ist kennzeichnend für NREM-Schlaf. Dies erklärt vermutlich die abrupte Veränderung des Bewusstseins, das in der Einschlafphase beziehungsweise während des frühen NREM-Schlaf auftritt (Rowley et al., 1998; Nielsen, 2000).

In späteren NREM-Stadien, dem Tiefschlaf (NREM-Stadium 3 und 4 beziehungsweise SWS), verändert sich wie bereits beschrieben das EEG-Muster im Vergleich zu den NREM-Stadien 1 und 2. Der Ursprung dieser großamplitudigen, niederfrequenten Potentialschwankungen (~0,8 Hz maximale Frequenz) liegt im Neokortex (Steriade, 2001; Steriade, 2000). Hier findet eine Synchronisation von neuronaler Aktivität statt. Dies zeigt sich im EEG als langsame, großamplitudige Oszillation. Die Aufzeichnungen zeigen ein Wechselspiel von verlängerter Hyperpolarisation mit negativem Feldpotential, sogenannten „Down-states“ und einer spontanen Depolarisation mit positivem Feldpotential sogenannte „Up-states“. Die neuronale Feuerrate ist im „Down-state“ sehr gering,

hingegen erreicht sie im „Up-state“ annähernd wachähnliche Aktivität (Steriade, 2006; Destexhe et al., 2007; Luczak et al., 2007). Die Hyperpolarisation ergibt sich aus der Senkung des Membranpotentials durch Aktivierung Ca^{2+} -abhängiger K^{+} -Kanäle und der damit verbundenen Inaktivierung persistierender Na^{+} -Kanäle, die maßgeblich an einer Steigerung des Membranpotentials von Neuronen beteiligt sind. Das verminderte Membranpotential vergrößert den Abstand zur Depolarisationsschwelle, was sich wiederum in einer verminderten Exzitabilität der Neurone ausdrückt (Destexhe et al., 2007; Bazhenov et al., 2002; Timonfeev und Bazhenov, 2005). Die langanhaltende Depolarisation ist möglicherweise durch die Summation kleiner EPSPs (exzitatorischer postsynaptischer Potentiale), als eventuelle Residuen der vorhergehenden Hirnaktivität, beispielsweise einer Lernaufgabe und des damit angestoßenen Encoding-Prozesses (Informationsverschlüsselung), vermittelt. Hieran beteiligt sind Ca^{2+} -Kanäle vom T-Typ und persistierende Na^{+} -Kanäle (Diekelmann und Born, 2010), die wiederum eine Positivierung des Membranpotentials und die Verringerung des Abstandes zur Depolarisationsschwelle bewerkstelligen. Weitere charakteristische Feldpotentialschwankungen während der NREM-Phasen 3 und 4 sind Spindeln und sogenannte „Sharp wave-rippels“. Die Spindelaktivität ähnelt der des Schlafstadiums 2 (DeGennaro und Ferrara, 2003). Sie finden ihren Ursprung im Thalamus und sind das Resultat einer Interaktion zwischen GABA-ergen Neuronen des Nucleus reticularis, denen eine Schrittmacherfunktion zukommt, und glutamatergen thalamo-kortikalen Projektionen. Gemeinsam vermitteln sie eine weitreichende und synchronisierte Übertragung in verschiedene kortikale Regionen (Steriade, 2006; Destexhe et al., 2007; Luczak et al., 2007). „Sharp wave-rippels“ sind schnell depolarisierende Events, die im Hippokampus am ehesten aus einer Interaktion zwischen inhibierenden Interneuronen und Pyramidalzellen (auch „Ripple“ genannt) entstehen (Buzsaki, 2006; Buzsaki, 1989). „Sharp wave-ripples“ treten während SWS und auch während Wachphasen auf. Sie sind an dem Re-Aktivierungsprozess neuronaler Verbände bei SWS beteiligt (Wilson und McNaughton, 1994; Nadasdy et al., 1999; Buzsaki, 1989; Peyrache et al., 2009; Karlsson und Frank, 2009). Im Abschnitt „Schlaf und Gedächtnis“ wird hierauf noch genauer eingegangen. Auch das neurochemische Milieu von Neurotransmittern und Hormonen zeigt für den Tiefschlaf typische Charakteristika. Dominierend sind hier generell niedrige Konzentrationen von Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Histamin (Sheng und Lee, 2003). Dieses komplexe Zusammenspiel scheint eine wichtige Rolle für die Gedächtniskonsolidierung zu spielen (Pace-Schott und Hobson, 2002; Tononi et al., 2003). Auch die neurophysiologischen und neurochemischen Veränderungen während der REM-Schlafphase scheinen entscheidend für die optimale Gedächtniskonsolidierung zu sein (Diekelmann und Born, 2010). Während der REM-Schlafphase verändert sich das Aktivitätsprofil der beteiligten Neurone drastisch. In dieser Phase werden die beteiligten Strukturen durch aufsteigende Nervenfasern des cholinergen Systems aktiviert, ähnlich dem Wachzustand. Zum Teil

tritt eine verstärkte Neurotransmitterausschüttung auf. Im Unterschied zum Wachstadium findet sich jedoch während des REM-Schlafes keine Serotonin- oder Noradrenalintransmission. Die Neurone der zuständigen Areale sind weiter inhibiert. Dadurch befindet sich das Gehirn in einem Aktivitätszustand, dominiert durch Acetylcholin vermittelnde Neurone ohne aminerge Modulation (Steriade, 2001). Im EEG finden sich charakteristischerweise Theta-Aktivität und ponto-geniculo-okzipitale Potentialschwankungen (PGO-Waves). Generiert werden PGO-Wellen durch starke spontan synchrone Aktivität, fortgeleitet vom pontinen Zentrum über die Kerne des Geniculatum laterale bis zum visuellen Kortex. Theta-Aktivität und PGO-Wellen scheinen einen vom REM-Schlaf abhängigen Konsolidierungsprozess zu unterstützen. Bisher wurden jedoch Theta-Aktivität und PGO-Wellen hauptsächlich in Tierstudien konsistent nachgewiesen (Buszaki, 2002; Axmacher et al., 2008; Cantero et al., 2003), wohingegen beim Menschen konsistente und kohärente Nachweise fehlen.

Funktionell lassen sich die beteiligten Areale während unterschiedlicher Schlafstadien in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) anhand des neuronalen Metabolismus und des Blutflusses darstellen. Während der NREM-Phasen finden sich, im Vergleich zum Wachzustand beziehungsweise zur REM-Schlafphase, ein global zerebral verminderter Energiemetabolismus und ein verringerter Blutfluss (Hobson et al., 2000; Maquet et al., 2000; Buchsbaum et al., 2001). Dies scheint sich mit den im EEG gemessenen Potentialschwankungen zu decken und auch kohärent mit den Neurotransmitterkonzentrationen zu sein. Darüber hinaus zeigt sich, dass vor allem im Bereich der Brücke, des Thalamus, des Hypothalamus und des Nucleus caudatus die Metabolismusrate abnimmt, je tiefer die NREM-Schlafphase ist. Hiervon sind ebenfalls die lateralen und medialen Regionen des präfrontalen Kortex betroffen (Maquet et al., 1997; Braun et al., 1997; Braun et al., 1998). Im Gegensatz dazu findet sich in der REM-Schlafphase ein annähernd gleicher, oder zum Teil gesteigerter gesamtzerebraler Energieumsatz, verglichen mit dem Wachzustand (Maquet et al., 2000; Maquet et al., 1995). Auch hier zeigen sich kohärente Ergebnisse der verschiedenen Meßmethoden. Die beteiligten Regionen sind von Nofzinger als „anterior paralimbic REM activation area“ zusammengefasst (Nofzinger et al., 1999). Hierbei handelt es sich um die Pons, das Mittelhirn und den Thalamus (Braun et al., 1997), die Amygdala (Maquet et al., 1996), den Hypothalamus und die Basalganglien (Braun et al., 1997). Mediale limbische Areale wie der vordere Gyrus cinguli zeigen ebenfalls einen gesteigerten Energieumsatz, wohingegen dorsolaterale präfrontale Bereiche, verglichen mit dem Wachstadium, in einem Zustand verminderter Aktivität verbleiben (Braun et al., 1997; Braun et al., 1998; Maquet et al., 1996).

Zusammenfassend ist für den Ablauf einer normalen Schlafarchitektur das Zusammenspiel unterschiedlicher zerebraler Regionen, vermittelt über eine fein abgestimmte Balance zwischen Aktivierung und Inhibierung unterschiedlichster Neuronenverbände, unabdingbar. Ausdruck dieses komplexen Zusammenspiels sind neben den funktionellen bildgebenden Methoden auch die für die

jeweiligen Schlafstadien charakteristischen EEG-Muster. Dies unterstreicht den Stellenwert dieser relativ alten Untersuchungsmethode und die sich daraus ergebende wichtige Rolle in der medizinischen Diagnostik und in der Schlafforschung.

Funktion des Schlafes

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Frage nach der Funktion des Schlafes (Foster, 1901). Dabei ergaben sich im Wesentlichen drei Ansatzpunkte für eine Erklärung, wobei bis heute keine eindeutige Antwort gefunden wurde. Ein Aspekt bezieht sich auf den „energiesparenden“ Effekt des Schlafes. Verminderte Muskeltätigkeit (Koella, 1988), geringere Körpertemperatur (Gillberg und Akerstedt, 1982) und eine gesenkte Stoffwechselrate (Ryan et al., 1989) bieten dem Organismus eine Phase des verminderten Energieverbrauches und daraus folgend die Möglichkeit für eine geringere Energieaufnahme (Berger und Philips, 1995). Während des Schlafs laufen regenerationsprozesse auf zellulärer Ebene ab, Energiereserven der Organe werden aufgefüllt und Wachstumsprozesse finden statt (Oswald, 1989). Nach neueren Erkenntnissen lassen sich diese Theorien nicht auf den gesamten Organismus anwenden. So wird beispielsweise vermutet, dass der Energieumsatz des Gehirns, wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, über die gesamte Schlafdauer nicht konstant vermindert ist. Während des Tiefschlafes ergeben sich Hinweise, dass sich der zelluläre Energieumsatz verringert. So sinkt mit steigender Delta-Frequenz im EEG der im PET gemessene Blutfluss in verschiedenen Hirnarealen (Maquet et al., 2000; Andersson et al., 1998; Kajimura et al., 1999; Nofzinger et al., 2000) –Hingegen konnte während der REM-Phasen ein verstärkter Blutfluss beobachtet werden, vor allem im Bereich der Brücke, des Mittelhirns, des Thalamus und Hypothalamus sowie der Amygdala und der Basalganglien (Braun et al., 1997; Maquet et al., 2000). Gleichzeitig wurden jedoch auch Regionen mit vermindertem Blutfluss detektiert (Braun et al., 1997; Braun et al., 1998; Maquet et al., 1996), hier vor allem dorsolaterale präfrontale Regionen. Es wird vermutet, dass dem Schlaf im Bezug auf das Gehirn mehrere Aufgaben zukommen. Vermutlich dient Schlaf der Regeneration (Horne, 1988). Er spielt eine Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung, insbesondere REM-Schlafphasen scheinen die Konsolidierung von neu erlerntem adaptivem Verhalten (Grieser, 1972) zu verstärken. Weiterhin scheint Schlaf eine entscheidende Rolle in der Regulation von Emotionen (Strunz, 1985; Cartwright et al., 1998) zu spielen. In den folgenden Abschnitten wird die Rolle von Schlaf auf die erwähnten Bereiche näher beschrieben.

Schlaf und Gedächtnis

Allgemeine Unterscheidungen zu Gedächtnis

Die Fähigkeit des Gehirns, beliebige Informationen zu speichern, auch als „Encoding“ oder Verschlüsselung bezeichnet und sie zu einem anderen Zeitpunkt wieder abrufen zu können („Retrieval“), wird als Gedächtnis definiert. Die Zeit zwischen Informationsspeicherung und Abruf wird als Konsolidierungsphase beschrieben (Müller und Pilzecker, 1990). Je nach dem, wie lang die aufgenommene Information abgerufen werden kann, wird in Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterschieden. Diese Studie befasst sich ausschließlich mit dem Langzeitgedächtnis, daher wird hierauf näher eingegangen. Für die langfristige Speicherung unterschiedlicher Informationen sind verschiedene Areale zuständig. Das Wissen von Fakten und Ereignissen, also der Abruf gelernter Information wird als deklaratives Gedächtnis bezeichnet. Das nondeklarative Gedächtnis umfasst Wissen, das nicht auf der Wiedergabe von Fakten oder Ereignissen beruht, sondern umfasst vielmehr motorische und sensorische Fertigkeiten, Gewohnheiten, Anpassung, Sensitivierung beziehungsweise Habituation und Konditionierung (Squire, 1998). Die beteiligten Strukturen und Unterschiede im Langzeitgedächtnis sind in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Schematische Darstellung zur Funktion des Langzeitgedächtnisses

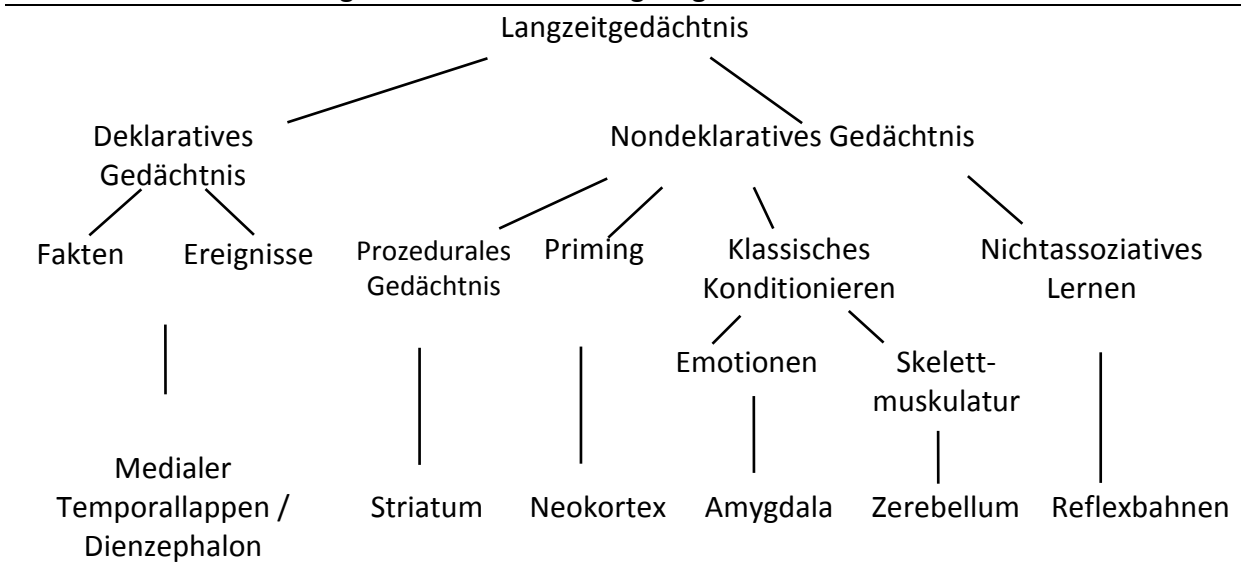


Abbildung 3: Graphische Darstellung unterschiedlicher Aspekte des Langzeitgedächtnisses und seiner beteiligten Strukturen. Deklarative Gedächtnisinhalte hängen hauptsächlich von der Funktion des medialen Temporallappens ab. Wohingegen die verschiedenen Gedächtnisaspekte des nondeklarativen Gedächtnisses von diversen zerebralen Strukturen und deren Funktion abhängig sind (Squire, 1998).

Schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Gedächtnisbildung wird als Prozess beschrieben, bei dem neuronale Aktivität in speziellen Netzwerken nachhaltige synaptische Veränderungen unterstützt. Diese grundlegende Erkenntnis ist bereits seit einer Veröffentlichung von Hebb aus dem Jahr 1949 akzeptiert (Hebb, 1949). Aufbauend darauf hat sich mittlerweile ein gültiges Konzept entwickelt, anhand dessen die Gedächtniskonsolidierung „off-line“, also in einem Zustand des nicht pathologischen, nicht bewussten Wahrnehmens (wie im Schlafzustand) im Anschluss an vorangegangene Informationsaufnahme aller Wahrscheinlichkeit nach stattfindet. Schlüsselbegriffe hierzu sind die Reaktivierung, Systemkonsolidierung und synaptische Konsolidierung. Reaktivierung beschreibt die Beobachtung, dass während des Schlafes neuronale Kreisläufe wieder aktiv werden, die bereits bei der Informationsaufnahme beteiligt waren. Diese entscheidende Entdeckung wurde zuerst in Studien mit Ratten beobachtet (Pavlidis und Winson, 1989; Wilson und McNaughton, 1994; Nadasdy et al., 1999; Ji und Wilson, 2007; Euston et al., 2007; Lansink et al., 2008). Hier zeigte sich während des Schlafens ein vergleichbares Aktivitätsmuster hippocampaler Neurone ähnlich der bei vorangegangener Lernaufgabe oder beispielsweise wie bei der Erkundung einer neuen Umgebung im Wachzustand. Diese Beobachtung wird als Reaktivierung bezeichnet und konnte vornehmlich

während Tiefschlaf und während der ersten Stunden Schlaf beobachtet werden. Typischerweise findet sich diese Reaktivierung nicht in allen Neuronen dieses Kreislafes, sondern nur in einer kleinen Anzahl (Pavrides und Winson, 1989; Lansink et al., 2008). Während REM-Schlafphasen wird eine solche Reaktivierung kaum beobachtet (Louie und Wilson, 2001; Poe et al., 2000). Verglichen mit einer Reaktivierung, die auch während Wachheit auftritt, erfolgt sie in der SWS-Phase in der gleichen Reihenfolge wie bei der Informationsaufnahme (Foster und Wilson, 2006). An der im Schlaf beobachteten Reaktivierung sind vor allem der Thalamus, das Striatum und der Neokortex (Ji und Wilson, 2007; Euston et al., 2007; Lansink et al., 2008; Riberio et al., 2004) beteiligt. In Neuroimaging-Studien mit Menschen konnten Zeichen schlafabhängiger Reaktivierung ebenfalls nachgewiesen werden (Peigneux et al., 2004; Maquet et al., 2000). Es wird vermutet, dass die Reaktivierung während der Systemkonsolidierung die Umverteilung von hippokampal zu neokortikal gespeicherten Erinnerungen anregt. Dies konnte in bisherigen Studien jedoch noch nicht direkt nachgewiesen werden (Gais et al., 2007; Takashima et al., 2006). Der Schlüsselbegriff Systemkonsolidierung kann anhand eines Zwei-Stufen-Modells der Gedächtniskonsolidierung erklärt werden (McClelland et al., 1995; Rasch und Born, 2007; Frankland und Bontempi, 2005; Buzsaki, 1989; Marr, 1971). Entstanden ist er aus der Frage, wie es unserem neuronalen Netzwerk gelingt, neue Information aufzunehmen („plasticity“), ohne dabei bereits vorhandenes, seit längerem gespeichertes Wissen zu „überschreiben“. Dies ist gerade vor dem Hintergrund interessant, dass die im Wachzustand aufgenommene Information nicht nur für die Langzeitspeicherung relevante Details enthält, sondern auch viele irrelevante Aspekte beinhaltet, die nicht längerfristig gespeichert werden müssen. Bei dem Zwei-Stufen-Modell wird angenommen, dass unser Gehirn über zwei Speichermöglichkeiten für neue Information verfügt. Zum einen gibt es demnach einen schnell arbeitenden Speicher, der als eine Art Übergangsspeicher fungiert und der schnellen Informationsaufnahme dient. Diese Speicherfähigkeit unterliegt jedoch einer zeitlichen Begrenzung. Die andere Speichermöglichkeit arbeitet langsamer, kann Inhalte jedoch für einen längeren Zeitraum archivieren. Es wird nun angenommen, dass neue Information in beiden Speichern parallel verschlüsselt werden. In den darauffolgenden Phasen der Konsolidierung wird die Information aus dem schnellen Speicher wiederholt reaktiviert, was wiederum zu einer Reaktivierung im Langzeitspeicher führt. Dadurch werden neue Informationen Schritt für Schritt umverteilt. Durch die Reaktivierung wird die repräsentierte Information im Langzeitspeicher verstärkt und konsolidiert. Es wird angenommen, dass der schnelle Speicher als eine Art „interner Trainer“ fungiert, der dazu beiträgt, neue Information in das vorhandene Netzwerk von bereits gespeicherter Information zu integrieren. Da beide Speicher an der initialen Informationsaufnahme beteiligt sind, wird vermutet, dass die Reaktivierung und Umverteilung vornehmlich in Phasen ohne Informationsaufnahme, also während des Schlafes stattfinden. Die beteiligten Systeme bei der Konsolidierung deklarativer Inhalte sind der Hippokampus als „schneller“

Speicher und der Neokortex als Langzeitspeicher (Frankland und Bontempi, 2005). Zusätzlich zur Systemkonsolidierung beinhaltet eine erfolgreiche Konsolidierung auch die Verstärkung von Gedächtnisrepräsentation auf Ebene der Synapsen. Dies wird als synaptische Konsolidierung bezeichnet (Dudai, 2004; Frankland und Bontempi, 2005). Als entscheidender Mechanismus wird hierbei die Langzeitpotenzierung (englisch: long term potentiation, LTP) vermutet. Unklar ist jedoch, ob Reaktivierung während des Schlafens neue LTP induziert, oder ob die Reaktivierung die bereits bei der Informationsaufnahme aktivierte LTP verstärkt, beziehungsweise unterhält. LTP kann während REM-Schlaf im Hippokampus induziert werden (Nader und Smith, 2003). LTP während SWS ist wahrscheinlich zeitlich auf die Depolarisationsphase der langsamen Oszillationen und die gleichsinnigen Phänomene wie „Ripples“ und Spindeln begrenzt (Rosanova und Ulrich, 2005; King et al., 1999). Studien an Ratten zeigten, dass sowohl die Induktion hippocampaler LTP als auch die Exposition von taktilen Reizen im Wachzustand zu einer gesteigerten Expression von sogenannten „intermediate early genes“ (IEGs) während einer anschließenden Schlafphase führen. Die Expression dieser Gene wird mit Plastizität in Verbindung gebracht und sie stehen im Zusammenhang mit LTP. Eine gesteigerte Expression fand sich vor allem in kortikalen Arealen, die auch während der Exposition am stärksten aktiv waren. REM-Schlaf scheint diesen Prozess zu beeinflussen (Riberio et al., 1999 / 2002 / 2007). Untersuchungen im Bereich des visuellen Kortex von Katzen und Menschen konnten zeigen, dass die schlafabhängige Plastizität von einer NMDA-Rezeptoraktivierung und der damit verbundenen intrazellulären Aktivierung der Proteinkinase A-Kaskade abhängig ist. Ebenso spielt die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren eine entscheidende Rolle. Die postsynaptische Aktivierung dieser Rezeptoren und die dadurch ausgelöste Kaskade zur Induktion von Genexpression sind ausschlaggebend für die Inangasetzung von LTP beziehungsweise deren Aufrechterhaltung (Frank et al., 2001; Frank, 2006; Aton et al., 2009; Gais et al., 2008). Anhand dieser Erkenntnisse wird angenommen, dass die Reaktivierung bestimmter neuronaler Kreisläufe (glutamaterg vermittelt), sowohl die LTP induziert sowie aufrechterhält und molekulare Prozesse, die für synaptische Konsolidierung notwendig sind, unterstützt. Es scheint, als trete dieses Phänomen bevorzugt während REM-Schlaf auf, jedoch getriggert durch die Reaktivierungsphase, die vornehmlich während SWS beobachtet wird. Anhand der bisherigen Datenlage können jedoch lediglich Vermutungen angestellt werden, in welcher Verbindung LTP zu den Schlafstadien steht. Spekulativ wird angenommen, dass neu erlernte Informationen bei der Systemkonsolidierung sowohl im Hippokampus als auch im Neokortex verschlüsselt werden. Im darauffolgenden SWS vermitteln die langsamen Oszillationen eine wiederkehrende Reaktivierung dieser repräsentierten Information in hippocampalen Netzwerken. Synchron zu den Oszillationen vermitteln „Ripples“ und Spindeln einen effektiven Hippokampus-zu-Neokortex-Transfer der reaktivierten Information. An den hippocampal auf kortikal projizierenden Synapsen schaffen die langsamen Depolarisationen, gepaart mit

Spindelaktivität, die Voraussetzung für andauernde plastische Veränderung der Synapsen. Dies geschieht beispielsweise durch Veränderung der Rezeptoraktivität und der daraus resultierenden Modulation der Genexpression, als Baustein für die LTP, die vermutlich wiederum durch den auf SWS folgenden REM-Schlaf unterstützt wird (Born et al., 2006; Diekelmann und Born, 2010).

Schlaf und sein Einfluss auf die verschiedenen Gedächtnisformen

Studien sowohl an Mensch und Tier konnten zeigen, dass Schlaf einen positiven Effekt auf das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis hat (Marshall und Born, 2007; Robertson et al., 2004; Smith, 1983). Verglichen mit einer äquivalent langen Wachphase verbessert Schlaf nach einer Lernaufgabe die Wiedergabe deklarativer Gedächtnisinhalte (Jenkins und Dallenbach, 1924; Barret und Ekstrand, 1972; Plihal und Born, 1997; Tucker et al., 2006; Rasch und Born, 2007; Lahl et al., 2008). Ebenso konnte ein positiver Einfluss von Schlaf auf nicht-deklarative Gedächtnisleistung nachgewiesen werden. So zeigte sich eine verbesserte Leistung bei prozeduralen Aufgaben wie beispielsweise anhand von Fingertapping Tests (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002; Walker et al., 2003; Kormann et al., 2007; Gais et al., 2002; Stickgold, 2000; Stickgold et al., 2000; Mednick et al., 2003; Walker et al., 2003). Ob gelernte Inhalte Zugang zu schlafabhängiger Konsolidierung erhalten, ist bereits von Umständen bei der Verschlüsselung abhängig. Zu unterscheiden ist hierbei in „explizites Lernen“ und „implizites Lernen“. Unter explizitem Lernen versteht man das bewusste Lernen von Inhalten. Hierzu zählt typischerweise alles was mit deklarativem Gedächtnis assoziiert ist, also die Wiedergabe von Daten, Fakten oder von Abläufen. Implizites Lernen hingegen beschreibt Lernvorgänge, die nicht bewusst wahrgenommen werden, beispielsweise eine Verbesserung von Fertigkeiten, die durch wiederholte Übung entstehen und nicht notwendigerweise bewusst zu erinnern sind. Bei der Betrachtung von schlafabhängiger Konsolidierung explizit und implizit erlernter Inhalte scheinen bewusst gelernte Fähigkeiten bevorzugt konsolidiert zu werden (Diekelmann und Born, 2010; Robertson et al., 2004). Der Effekt von Schlaf auf explizites Gedächtnis scheint bei Informationen, die schwer zu erlernen sind, stärker ausgeprägt auch bei sehr schwachem Encoding (Drosopoulus et al., 2007; Kuriyama et al., 2004). Ebenso findet sich ein deutlicherer Lerneffekt durch Schlaf bei Inhalten, die verhaltensrelevant sind (Drosopoulus et al., 2007; Kuriyama et al., 2004). So werden scheinbar während des Schlafes Inhalte bevorzugt konsolidiert, bei denen eine Belohnung erwartet wird (Fischer und Born, 2009). Beispielsweise trainierten Probanden zwei verschiedene Sequenzen eines Fingertapping-Tests. Sie zeigten im Re-Test nach Schlaf eine bessere Leistung bei der Sequenz, von der angenommen wurde, dass gutes Abschneiden belohnt würde. In

Zusammenschau der bisher dargestellten Beobachtungen lässt sich sagen, dass eine große Anzahl an Studienergebnissen darauf hindeutet, dass Schlaf die Konsolidierung von Gedächtnis in allen großen Gedächtnissystemen unterstützt. Bevorzugt werden dabei Inhalte, die explizit erlernt wurden und die verhaltensrelevant und damit im weiteren Sinne eine emotionale Bedeutung für die Testperson beinhalten. Weiterhin wird angenommen, dass die Menge an Schlaf einen entscheidenden Einfluss auf die Konsolidierungsprozesse hat. Die optimale Schlafdauer für einen größtmöglichen Nutzen auf die Gedächtniskonsolidierung ist bis dato nicht ermittelt (Diekelmann und Born, 2010). Studien zeigen, dass Gedächtnisleistung sowohl von acht Stunden Nachtschlaf, als auch von kürzeren Perioden (ein bis zwei Stunden) zum Teil auch von sogenannten „ultra-short naps“ (sechs Minuten) profitieren kann (Tucker et al., 2006; Korman et al., 2007; Mednick et al., 2003; Nishida et al., 2007; Lahl et al., 2008). Tendenziell wird vermutet, dass längere Schlafdauer mit einer deutlicheren Verbesserung der Gedächtnisleistung einhergeht. Dies scheint besonders für prozedurales Gedächtnis zuzutreffen (Walker et al., 2003; Stickgold et al., 2000; Gais et al., 2000). Bei steigender Schlafdauer verändern sich, wie bereits eingangs beschrieben, die Anteile einzelner Schlafstadien während eines Schlafzyklus. Dies lässt die Vermutung zu, dass möglicherweise einzelne Schlafstadien unterschiedliche Einflüsse auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung haben könnten. Hier wird vor allem REM-Schlaf eine entscheidende Rolle zugeordnet. In früheren Studien wurde vor allem mit REM-Schlaf-Entzug experimentiert. Hier fanden sich keine eindeutigen Ergebnisse (Horne und McGrath, 1984; Hennevin et al., 1995; Smith, 2003 / 1995), was möglicherweise auf die Methode an sich zurückzuführen ist. Probanden werden immer wieder bei den ersten Anzeichen von REM-Schlaf geweckt, was vermutlich eine Stressreaktion hervorruft, die wiederum an sich bereits eventuell die Gedächtnisfunktion beeinflusst (siehe vorhergehenden Abschnitt) (Born und Gais, 2000; Horne und McGrath, 1984). Aktuellere Studien an Menschen vergleichen den Effekt auf die Konsolidierung zwischen Schlafperioden mit unterschiedlichen Anteilen an Tiefschlaf (Schlafstadien 3 und 4 / SWS) und REM-Schlaf. Ein Teil der Studienergebnisse scheint darauf hinzuweisen, dass SWS-reicher Schlaf in der ersten Hälfte vor allem die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zu fördern scheint (Barrett und Ekstrand, 1972; Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999), wohingegen REM-Schlaf eher einen positiven Effekt auf nondeklarative Inhalte zu haben scheint (Plihal und Born, 1997; Wagner et al., 2001; Plihal und Born, 1999). Divergent hierzu zeigten andere Studien, dass SWS möglicherweise einen positiven Einfluss auf prozedurales Gedächtnis hat (Gais et al., 2000; Huber et al., 2004; Aeschbach et al., 2008). Ebenso ist der positive Einfluss von REM-Schlaf auf das deklarative Gedächtnis möglich (Fogel et al., 2007; Rauchs et al., 2004). Diese unterschiedlichen Beobachtungen lassen vermuten, dass der optimale Nutzen von Schlaf auf die Konsolidierung von deklarativem und nicht-deklarativem Gedächtnis dann gegeben ist, wenn Tiefschlaf und REM-Schlaf aufeinander folgen (Gais et al., 2000; Giuditta et al., 1995). Diese Theorie ist auch als „sequential hypothesis“ bekannt.

Schlaf und emotionales Gedächtnis

Wie bereits dargestellt, scheint Schlaf eine bedeutende Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung zu spielen. Im Folgenden steht vor allem der Einfluss von Schlaf auf das emotionale Gedächtnis im Fokus. Die häufig beklagten Schlafstörungen im Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen, Angsterkrankungen sowie posttraumatischer Belastungsstörung lassen die Frage nach möglichen Einflussfaktoren aufkommen.

Emotionales Gedächtnis

Phelps zeigte 2004 in seiner Studie, dass der Verschlüsselungsprozess bei der Bildung von Gedächtnis sehr stark durch Emotionen beeinflusst und verändert werden kann (Phelps, 2004). So werden emotional aufregende Stimuli besser erinnert als neutrale Stimuli (Bradley et al., 1992; Buchanan und Lovallo, 2001, Christianson, 1992; Heuer und Reisberg, 1990). Das belegen auch Studien zu autobiographischen Erinnerungen. Hier zeigte sich ebenfalls, dass starke emotionale Ereignisse mit starker persönlicher Bedeutung eher erinnert werden als solche ohne diese Verknüpfung (Conway et al., 1994). Emotionen beinhalten zwei Dimensionen. Zum einen den Grad der emotionalen Erregung („Arousal“), der durch ein Ereignis ausgelöst wird - dies kann von völliger Ruhe bis hin zu absoluter Erregung reichen. Zum anderen von der reflektorischen Bewertung des Ereignisses („Valenz“) - dies kann positiv beziehungsweise negativ bewertet werden. Wird der Stimulus weder als positiv noch als negativ betrachtet, wird von einem neutralen Reiz gesprochen (LaBar und Cabeza, 2006; Lang et al., 1993).

Angstgedächtnis und Angstextinktionsgedächtnis

Das emotionale Gedächtnis ist Gegenstand vieler Forschungsarbeiten, da hier ein direkter klinischer Zusammenhang zur Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) sowie zu Angststörungen vermutet wird. Im Bereich wissenschaftlicher Forschung findet sich eine weitere Unterteilung des emotionalen Gedächtnisses. Hier wird in ein Angstgedächtnis oder auch Furchtgedächtnis sowie ein

Angstextinktionsgedächtnis beziehungsweise Extinktionsgedächtnis unterschieden. Entscheidend für die Unterteilung ist im experimentellen Setting bei der Durchführung einer Pawlow'schen Konditionierungsaufgabe eine stattgehabte, respektive nicht stattgehabte Extinktion. Ohne Extinktion spricht man bei der Wiederabfrage der zuvor konditionierten Angst von dem Angstgedächtnis, also beispielsweise einer aversiven Reaktion auf einen Stimulus, der ohne aversiven Reiz präsentiert wird. Beim Angstextinktionsgedächtnis hingegen wird nach der Konditionierungsaufgabe eine Extinktion für den konditionierten Stimulus durchgeführt (Präsentation des Stimulus ohne aversiven Reiz). Während der Wiederabfrage zeigt sich nun, bei erfolgreicher Konsolidierung der Extinktion eine verminderte aversive Reaktion im Vergleich zur Konditionierung. Hier wird also von einem Extinktionsgedächtnis gesprochen und dieses als eine Art erlernte Sicherheit postuliert. Die Angstextinktion wird im Allgemeinen als repräsentativ für neu Erlerntes gesehen, was die Konsolidierung der Angstkonditionierung inhibiert, jedoch nicht auslöscht (Barad, 2005; Barad et al., 2006; Quirk et al., 2006; Sotres-Bayon et al., 2006). Klinisch relevant zeigen sich diese beiden Aspekte sowohl in der Entstehung von psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Angsterkrankungen sowie posttraumatische Belastungsstörungen als auch in deren Therapie (Angstexposition beziehungsweise Traumaexposition). So berichten Traumapatienten über angstausslösende Erinnerungen, die nicht vermindert beziehungsweise gelöscht werden können. Dieses häufig berichtete Symptom ist ein wichtiges Diagnosekriterium für die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) (Rothbaum & Davis, 2003). Eine wichtige Rolle spielt das Angstextinktionsgedächtnis beispielsweise bei der Expositionstherapie bei Angsterkrankungen beziehungsweise bei der Traumaexposition und wird aktuell als effektive evidenzbasierte Behandlung der Angsterkrankungen angesehen (Cukor et al., 2010). Hier exponiert sich der Patient bewusst dem aversiv besetzten Stimulus und so kann eine alternative Lernerfahrung ohne angstausslösenden beziehungsweise traumatisierenden Reiz gemacht werden. Bei häufiger Anwendung findet eine, so wird angenommen, robuste Konsolidierung der neu erlernten Inhalte statt. Hierdurch entsteht eine Reduktion der Angst sowie deren Symptomatik in für den Patienten zuvor belastenden Alltagssituationen (Bouton et al., 2006; Maren, 2007; Marks et al., 1998). Die angstausslösenden Reize sind individuell unterschiedlich, und damit auch die beteiligten Strukturen bei der Konditionierung sowie der nachfolgenden Konsolidierung. Eine Differenzierung findet sich bei der Beteiligung des Hippokampus. So kann in hippokampusabhängige Gedächtnisaufgaben und in hippokampusunabhängige Gedächtnisaufgaben unterschieden werden (Fu et al., 2007). So ist bei klassischen Konditionierungsaufgaben der Hippokampus essentiell für das Lernen von Kontexten (beispielsweise der Umgebung, in der das Experiment stattfindet) (Holland und Bouton, 1999). Der Kontext, in dem eine Konditionierung stattgefunden hat, hat auch einen Einfluss auf die Angstextinktion. Hier scheint ebenfalls der Hippokampus eine entscheidende Rolle zu spielen

(Corcoran und Maren, 2001; Corcoran et al., 2005). Es ist also bei der Konditionierung beziehungsweise Extinktion zwischen gerichteter Konditionierung, also der Paarung von spezifischem Stimulus und Reiz, sowie unspezifischer Zusammenhänge wie beispielsweise der Umgebung bei Reizapplikation, zu unterscheiden. Hieraus ergeben sich auch Unterschiede für die Extinktion (Phillips und LeDoux, 1992). So wird postuliert, dass die Extinktion des konditionierten Stimulus bei der gerichteten Konditionierung möglicherweise schwieriger zu sein scheint, als die Extinktion des alleinig mit dem eher vagen beziehungsweise unspezifischen Kontext gepaarten konditionierten Stimulus (Silvestri 2005).

Neuronale und neurophysiologische Prozesse bei der Aufnahme und Speicherung emotionaler Inhalte

Encoding

Eine zentrale Rolle während der Aufnahme neuer Informationen, die mit emotionalen Inhalten verknüpft sind, spielt die Amygdala. Funktionelle Neuroimage-Studien konnten zeigen, dass die rechte Amygdala deutlich stärkere Aktivität bei der Präsentation emotionaler Stimuli zeigt, verglichen mit der Präsentation neutraler Stimuli (Cahill et al.1996). Auch die Wiedergabe der erlernten Inhalte korrelierte positiv mit der Amygdalaaktivität während des Encodings. Je stärker die Signalaktivität, umso genauer konnten sich die Probanden erinnern. Es hat den Anschein, dass die Schlüsselstrukturen für Gedächtnis, wie Bereiche des medialen Temporallappens, ebenso wie der hippocampale Komplex durch die Amygdala beeinflusst werden, und dadurch die initiale Informationsspeicherung erleichtert wird (McGaugh, 2004). Weitere Strukturen, die bei emotionaler Erregung aktiv sind und damit die Bildung von Gedächtnis fördern, sind neben dem rechten Gyrus parahippocampalis auch Teile des erweiterten limbischen Systems, wie dem ventrolateralen präfrontalen Kortex, welcher ebenfalls durch die Neurone des Mandelkerns moduliert wird (Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; Kensinger und Corkin, 2004; Hamann et al., 1999; Sharot und Phelps, 2004). Die Ausprägung der Amygdalabeteiligung (Grad des Arousal) ist scheinbar prädiktiv für einen starken Erinnerungseffekt (Ritchey et al., 2008). Auch die Bewertung („Valenz“), ob ein Stimulus mit niedriger emotionaler Erregung als positiv, negativ oder neutral empfunden wird, hat einen Einfluss auf die Erinnerungsfähigkeit. Neutrale Stimuli werden schlechter erinnert, als solche mit Wertung. Dabei ist die Art der Bewertung, ob positiv oder negativ, nicht ausschlaggebend. Dieser Effekt ist unabhängig von einer Aktivierung des Mandelkernes (Kensinger und Corkin, 2004). Die Bildung von

emotionalen Gedächtnisinhalten ist abhängig vom Grad der emotionalen Erregung, die durch den Stimulus ausgelöst wird, und zusätzlich durch die Bewertung des Stimulus. So lösen beispielsweise stark aufregende, negativ besetzte Worte bei der Gedächtnisbildung höhere Aktivität im Hippokampus und der Amygdala aus. Im Gegensatz dazu waren bei negativ besetzten, weniger aufregenden Worten der Hippokampus und der posteriore laterale präfrontale Kortex aktiv (Kensinger und Corkin, 2003). Die Beteiligung dieser Strukturen ist jedoch nicht allein verantwortlich für die erfolgreiche Verschlüsselung von Gedächtnisinhalten (Adolphs et al., 1997; Cahill et al., 1995). Pharmakologische Studien konnten eine entscheidende Rolle des aminergen Systems, zentral und peripher, in diesem komplexen Zusammenspiel nachweisen. So konnten durch den Einsatz von Betablockern vor Beginn einer Aufgabe zur emotionalen Gedächtnisbildung die verstärkenden Effekte durch Emotionen geblockt werden (Cahill et al., 1994; Strange et al., 2003). Die Arbeitsgruppe um Van Stegeren untersuchte in einer fMRT Studie die Aktivierungsmuster der Amygdala mit und ohne Betablockade. Zusätzlich wurde die Gedächtnisfunktion getestet und nach geschlechtsspezifischen Unterschieden gesucht (Van Stegeren et al., 2005). An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden Probanden je einmal unter Betablockade und einmal unter Placebo Bilder mit unterschiedlich starkem emotionalem Inhalt präsentiert. Die Probanden bewerteten die Bilder, und während der Präsentation wurde die Amygdalaaktivität im fMRT gemessen. Nach zwei Wochen wurden die Probanden bezüglich ihrer Erinnerung getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass mit steigender emotionaler Intensität auch eine verstärkte Amygdalaaktivität registriert werden konnte. Betablockade veränderte diese Aktivität, was die Autoren zu dem Schluss führte, dass die Regulation der Amygdala unter anderem noradrenergisch vermittelt wird. Diese Regulation unterliegt vermutlich weiteren modulierenden Einflüssen, wie beispielsweise Cortisol, das ebenfalls bei Stresssituationen sowie bei emotionalen Stimuli ausgeschüttet wird. Ein Zusammenhang zwischen Cortisol und Noradrenalin als Einflussfaktor auf die Amygdalaaktivität wurde bisher vor allem in zahlreichen Tierstudien belegt (Ferry et al., 1999a/b; McIntyre et al., 2003; Roozendaal, 2002; Roozendaal und McGaugh 1996 / 1997; Roozendaal et al., 2001). In der beispielhaft dargestellten Studie von Van Stegeren et al. führte die Betablockade bei den Probanden zu einer Verminderung der Amygdalaaktivität bei besonders starken emotionalen Stimuli. Nicht jedoch für eher neutral bewertete Bilder und auch nicht für subjektiv am stärksten emotional empfundene Bilder. Dies veranlasst die Autoren zu der Hypothese, dass Betablockade selektiv die Aktivierung der Amygdala verhindert, nämlich bei starken emotionalen Reizen und nicht bei neutralen Stimuli. Ebenso wird vermutet, dass extremste Emotionen und das damit verbundene Arousal die Betablockade außer Kraft setzt. Ein robuster Effekt von Betablockade auf das Gedächtnis, wie in zahlreichen Studien gezeigt (Cahill et al., 1994; Maheu et al., 2004; O'Carroll et al., 1999; Strange et al., 2003; van Stegeren et al., 1998), zeigte sich in dieser Studie nicht. Cahill (Cahill et al.,

2001 / 2004) und Canli (Canli et al., 2002) postulierten anhand ihrer Studienergebnisse, dass zwischen den Geschlechtern ein unterschiedliches Aktivierungsmuster der Amygdala beim Encoding emotionaler Inhalte beobachtet werden konnte, und dass dies Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung haben könnte. So wurde beobachtet, dass bei Männern eher rechte Amygdalaanteile und bei Frauen eher linke Anteile an erfolgreichen Prozessen der Informationsverschlüsselung beteiligt sein sollen. Auf der höchsten Stufe der emotionalen Reize zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Hier fand sich in beiden Gruppen eine Aktivierung linker amygdaler Anteile nach erfolgreichem Encoding, bei den männlichen Probanden allerdings kein Hinweis auf eine Beteiligung der rechten Seite. Ursache für dieses Ergebnis könnte laut Autoren im Studiendesign liegen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für einen erfolgreichen Encodingprozess von emotionalen Inhalten die Amygdala eine entscheidende Rolle spielt. Moduliert wird die Aktivität am ehesten über Noradrenalin als Neurotransmitter, möglicherweise unter dem Einfluss von Cortisol. Entscheidend für den Prozess scheint auch die Intensität der emotionalen Stimuli. Vermutlich spielen geschlechtsspezifische Faktoren eine Rolle, diese scheinen jedoch nicht konstant für alle Reizintensitäten zu gelten (Cahill et al., 2001, 2004; Canli et al., 2002).

Konsolidierung

Zur erfolgreichen Wiedergabe von Gedächtnisinhalten ist nach der Verschlüsselung der Information die Konsolidierung der Inhalte entscheidend. Auch hier haben Emotionen einen entscheidenden Einfluss. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein emotional verknüpfter Inhalt länger erinnert werden kann als ein vollkommen neutraler Stimulus. Ebenfalls wird vermutet, dass emotionale Inhalte besser wiedergegeben werden können, je mehr Zeit zwischen Lernen und Abfragen liegt (Kleinsmith und Kaplan, 1963; LaBar und Phelps, 1998; Sharot und Phelps, 2004; Anderson und Insel, 2006), verglichen mit neutralen Inhalten. Dies bezieht sich vor allem auch auf die Erinnerung an Details (Dolcos et al., 2005; Kensinger und Corkin, 2003; Ochsner, 2000; Ritchey et al., 2008). Als ursächlich für diesen Effekt werden auch hier Stresshormone wie Adrenalin und Kortikosteroide angesehen. In Studien konnte eine verstärkte Amygdalareaktion durch pharmakologische Intervention beziehungsweise schmerzhaft Manipulation nach einer Lernsitzung ausgelöst werden. Damit wurde gezielt der Konsolidierungsprozess beeinflusst, die Intervention zeigte eine verstärkte Langzeiterinnerung (Cahill et al., 2003; Cahill et al., 2003). Neben diesen hormonellen Einflüssen konnten verschiedene Neurotransmitter als Regulatoren bei der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte identifiziert werden. Neben adrenergen Neurotransmittern kommt vor allem Acetylcholin eine entscheidende Rolle in diesem System zu. Acetylcholin verstärkt die

amygdalaabhängige Gedächtnisverfestigung. Tierexperimentell konnte durch pharmakologische Intervention nach der Lernaufgabe der Einfluss von Acetylcholin in verschiedensten Bereichen des deklarativen und nondeklarativen Gedächtnisses gezeigt werden (Introini-Collison et al., 1996; Passani et al., 2001; Power und McGough, 2002; Schroeder und Packard, 2002). Alles in allem kann anhand der Studienlage nicht genau festgestellt werden, ob das neurohormonale und neurochemische Zusammenspiel gemeinsam für eine erleichterte Konsolidierung verantwortlich ist, oder ob jeder Teil unabhängig voneinander zur Verfestigung emotionaler Gedächtnisinhalte beiträgt.

Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses

Bisher sind die neuronalen Mechanismen über die Bildung der Angstextinktion im Gedächtnis nicht vollständig und umfassend bekannt. Unumstritten ist jedoch, dass Angstextinktion Interaktionen zwischen präfrontalem Kortex und der Amygdala voraussetzt (Barad et al., 2006; Quirk et al., 2006; Sotres-Bayon et al., 2004 / 2006). Aus anatomischer Sichtweise implizieren die ausgeprägten reziproken Verbindungen zwischen medialem präfrontalem Kortex und der Amygdala, dass diese beiden Regionen auch funktionell miteinander gepaart sind (McDonald, 1991; Ghashghaei und Barbas, 2002). Verschiedene unabhängige Studien konnten zeigen, dass der mediale präfrontale Kortex eine wichtige Rolle bei der Angstextinktion einnimmt (Hugues et al., 2004; Milad und Quirk, 2002; Morgan und LeDoux, 1995; Quirk et al., 2000; Santini et al., 2004). Ebenso scheint die Amygdala nicht nur eine Schlüsselrolle bei der Konsolidierung des Angstgedächtnisses zu spielen, sondern ebenfalls eine Schlüsselfunktion bei der Angstextinktion zu sein (Maren und Quirk, 2004; Myers et al., 2002; Quirk und Gehlert, 2003; Sotres-Bayon et al., 2004; Chhatwal et al., 2006).

Schlaf als Einflussfaktor auf emotionales Gedächtnis

Die Erinnerung an Inhalte mit emotionaler Verknüpfung scheint im Vergleich zu neutralen Inhalten verbessert. Auch nach einigen Tagen können gelernte Inhalte mit emotionaler Beteiligung noch abgerufen werden (Kleinsmith und Kaplan, 1963; LaBar und Phelps, 1989; Levonian, 1972; Sharot und Phelps, 2004). So scheinen emotionale Inhalte robuster konsolidiert zu werden. Neben neurohormonalen und neurochemischen Prozessen, die zur Gedächtniskonsolidierung notwendig sind, scheinen auch die beteiligten anatomischen Strukturen einen wichtigen Einfluss bei den Konsolidierungsprozessen zu haben. Wie bereits dargestellt, scheint die emotionale Verknüpfung expliziter Lerninhalte die Erinnerungsfähigkeit zu verbessern. Beispielsweise ließen Wagner et al.

Probanden neutrale und emotionale Texte lernen und verglich anhand korrekt wiedergegebener Schlagwörter vor, beziehungsweise nach Intervention die Leistung. Die Kontrollgruppe ohne Schlaf zeigt ein deutlich schlechteres Erinnerungsvermögen für emotionale Inhalte (Wagner et al., 2001). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Studie von Payne et al., bei der Probanden negative Szenarien präsentiert bekamen. Verglichen mit einer Testung nach dem Lernprozess, führte eine anschließende Wachperiode zu ungenauerer Wiedergabe bezüglich Objekten und Hintergründen. Schlaf im Anschluss an die Lernaufgabe führte zu einer Verfestigung der gelernten Inhalte, gemessen an detaillierterer Wiedergabe (Payne et al., 2008). Betrachtet man neurophysiologische Zusammenhänge sowie anatomische Strukturen, die sowohl beim Encoding als auch bei der Gedächtniskonsolidierung sowie während der einzelnen Schlafstadien aktiv sind, kann ein Zusammenhang beziehungsweise die wechselseitige Beeinflussung angenommen werden. Der mediale präfrontale Kortex und die Amygdala mit ihren starken Verbindungen und den jeweiligen Neurotransmittern sowie der physiologischen Beeinflussung durch Hormone wie Adrenalin und Cortisol stellen die entscheidenden Schlüsselstrukturen dar. Sie sind an der Bildung des Angstgedächtnisses sowie des Angstextinktionsgedächtnisses beteiligt, und Studien zeigen ebenfalls die Beteiligung bei der Vermittlung einer normalen Schlafphysiologie (Muzur et al., 2002; Peigneux et al., 2001; Walker und Van der Helm, 2009).

Schlaf und Angstgedächtnis

Vor allem REM-Schlaf mit seinen besonderen physiologischen und neurohumoralen Eigenschaften, und der Zusammenhang zur Entstehung eines Angstgedächtnisses stehen im Fokus langjähriger Forschung. Eine Verbesserung in der Messmethodik sowie zahlreiche Tierstudien tragen zur Klärung des möglichen Einflusses bei. Im Fokus aktuellerer Studien steht vor allem Theta-Aktivität im Hippokampus, der basolateralen Amygdala und dem medialen präfrontalen Kortex, die als essentiell im Zusammenhang von Erinnerungen gelten und ebenfalls während REM-Schlaf in diesen Strukturen prominent sind (Nishida et al., 2009; Seidenbecher et al., 2003; Jones und Wilson, 2005; Maquet et al., 1996; Buzsaki, 2002; Sirota et al., 2008). Popa et al. untersuchten 2010 in ihrer Studie den Zusammenhang von Theta-Aktivitätsschwankungen und möglichen Veränderungen bei der Angstgedächtniskonsolidierung (Popa et al., 2010). Hier zeigte sich, dass ein verändertes Auftreten von Theta-Aktivität während des REM-Schlafes eng mit interindividuellen Variationen in der Effektivität des Konsolidierungsprozesses korreliert ist. Dies scheint vermutlich durch die Verlängerung der REM-Schlafphasen nach Angstkonditionierung bedingt, da, so postulieren die Autoren, durch eine konsekutiv verlängert auftretende Theta-Aktivität die Bildung des Angstgedächtnisses unterhalten wird. Konsistent mit anderen Studienergebnissen entsteht das Bild,

dass Angstkonditionierung zu einer Veränderung der synaptischen Plastizität im neuronalen Netzwerk, und hier vor allem zwischen Amygdala, Hippokampus und medialem präfrontalen Kortex, führt. Unterstützt wird dies durch eine prolongierte Theta-Aktivität vornehmlich während des REM-Schlafes, was wiederum zu einer Konsolidierung eines Angstgedächtnisses führt. Menz et al. unterstützen diese Ergebnisse in einer anderen Studie (Menz et al., 2013). Hier zeigt sich im Experiment nach einer Angstkonditionierungsaufgabe ein deutlich ausgeprägteres Angstgedächtnis in positiver Korrelation mit der Menge an REM-Schlaf und ebenso der gesteigerten Aktivität der basolateralen Amygdala. Klinisch stellen die Autoren nun eine Schlafentzugsbehandlung (im speziellen REM-Schlafentzug) zur Diskussion, um einer möglichen Konsolidierung von Angst nach einem traumatischen Erlebnis präventiv entgegenzuwirken und so das Auftreten von Angststörungen beziehungsweise posttraumatischen Belastungsstörungen zu vermindern.

Schlaf und Angstextinktionsgedächtnis

REM-Schlaf scheint auch eine entscheidende Rolle bei der Bildung des Angstextinktionsgedächtnisses zu spielen (Fu et al., 2007; Silvestri, 2005; Silvestri und Root, 2008; Spoormaker et al., 2010 und 2012). Die diesbezüglichen Ergebnisse legen im Speziellen nahe, dass vor allem Anteile des Extinktionsgedächtnisses, die im Zusammenhang mit der Funktionalität des präfrontalen Kortex stehen, durch REM-Schlafentzug beeinträchtigt zu sein scheinen. Hingegen liefert die Beeinflussung der Amygdala durch Schlafentzug kontroverse Ergebnisse im Bezug auf das Angstextinktionsgedächtnis. Insbesondere scheint hier phasische „P-Wellen-Aktivität“ (pontine neuronale Aktivierung) aus dem Hirnstamm eine weitere wichtige Komponente für das Angstextinktionsgedächtnis darzustellen. In einer aktuellen Studie zu diesem Thema konnten Datta und O'Malley (Datta und O'Malley, 2013) einen direkten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen pontiner Potentialschwankungen während des REM-Schlafes nach einem Extinktionstraining und der Erhaltung des Extinktionsgedächtnisses zeigen. Dies lässt nun auch eine Beteiligung des Hirnstammes, neben den bisher angenommenen Strukturen wie Hippokampus, medialer präfrontaler Kortex beziehungsweise Amygdala, an der Konsolidierung des Angstgedächtnisses vermuten. Die Studie zeigt weiterhin, dass vermehrter Schlaf allein nach einem Extinktionstraining nicht ausreicht, um das Extinktionsgedächtnis zu konsolidieren, sondern nur in Kombination mit der beschriebenen P-Wellen-Aktivität während des REM-Schlafes. Es konnten bereits direkte Projektionen aus den P-Wellen generierenden Zellen des Hirnstammes zum Hippokampus sowie zur Amygdala nachgewiesen werden (Datta et al., 1998; Karashima et al., 2004; Datta, 2006). Diese Verbindung wiederum bedingt die Glutamattransmission im dorsalen Hippokampus und damit die hippokampale Theta-Aktivität. Neuere Studien zeigen den Einfluss der Projektionen aus dem Hirnstamm auf die Genexpression

beziehungsweise die Proteinsynthese in den relevanten Arealen, die wiederum zu einer Aktivierung der NMDA-Rezeptoren im Hippokampus sowie der Amygdala führen. So könnte die P-Wellen-Aktivität schlussendlich der aktivierende beziehungsweise intensivierende Faktor für die zellulären und molekularen Veränderungen im Hippokampus und der Amygdala sein. Klinische Relevanz zeigen die Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass bei verschiedensten psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie, bipolare Störungen, Depression und PTBS im Zusammenhang mit einer veränderten Genexpression in den oben genannten Arealen steht (Soliman et al., 2010). Hieraus ergeben sich eventuell neue Ansätze für die nicht-invasive, nicht-pharmakologische Therapie. Insgesamt erhärten sich durch die Studie von Datta und O'Malley die Hinweise auf eine positive Feedback-Schleife bezüglich Angsterkrankungen und Schlafstörungen. Eine der häufigsten Ursachen für Schlafstörungen ist anxiogener Stress; Schlafstörungen wiederum erhalten Angsterkrankungen aufrecht. Deutlich wird jedoch auch, dass nur Schlaf allein nicht automatisch eine Verbesserung beispielsweise des Extinktionsgedächtnisses bedingt, sondern dass hierfür bestimmte neurologische und funktionelle Voraussetzungen gegeben sein müssen. Dies wiederum lässt die Aussicht auf alternative Therapiemethoden zu. Die dargestellten Daten konnten bisher nur in Tierstudien belegt werden.

Schlaf und physiologische Verarbeitung

Wahrnehmung als Voraussetzung für physiologische Verarbeitung

In einem Zustand ungestörter Wahrnehmung erhält unser Gehirn ununterbrochen Informationen aus der Umwelt und über den eigenen Körperzustand. Diese Informationen werden verarbeitet und registriert sowie mit bereits aufgenommenen Informationen abgeglichen. Kommt es zu einer relevanten Abweichung im Informationsinhalt, findet eine Orientierungsreaktion statt. Das Auftreten dieser Reaktion ist unter anderem abhängig von der Stärke des neu aufgetretenen Reizes. Im Zuge dieser Orientierungsreaktion kommt es zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit (Birnbaumer und Schmidt, 2005; Schandry, 1988). Fokussiert sich das Bewusstsein auf diesen Reiz, so spricht man nicht mehr von ungerichteter, sondern von gerichteter Aufmerksamkeit. Die selektive Aufmerksamkeit befähigt dazu, gezielt Informationen zu filtern und nur relevante Stimuli, beziehungsweise Veränderungen bestehender Stimuli bewusst werden zu lassen. Diese Abläufe werden als physiologische Verarbeitung bezeichnet. Ob und wie stark eine Person auf einen Stimulus reagiert wird als Reaktivität bezeichnet. Strelau vermutete bereits 1984, dass die Reaktivität nicht nur von individuellen Faktoren abhängig ist, sondern von vielen weiteren Faktoren beeinflusst wird (Strelau, 1984). Mittlerweile wird psychophysiologisch Reaktivität als integratives Zusammenspiel endokriner, autonomer und kognitiver Prozesse gesehen, die sich wechselseitig beeinflussen mit dem Ziel der Aufrechterhaltung von Homöostase (Critchley, 2009). Die wechselseitige Beeinflussung von Geist und Körper und die daraus resultierenden funktionellen Auswirkungen, wie beispielsweise Verhaltensänderungen beziehungsweise veränderte Wahrnehmung, sind heute ein wichtiger Bestandteil in der psychosomatischen Medizin.

Messung von physiologischer Verarbeitung

Die Prozessierung von Informationen im Gehirn lässt sich elektroenzephalographisch darstellen. Die dabei aufgezeichneten Potentialschwankungen im Mikrovoltbereich entsprechen neurophysiologisch der schwankenden Aktivität von Neuronenverbänden. Verringerung der Spannung im Elektroenzephalogramm (EEG) deutet auf eine Aktivitätssteigerung und Rekrutierung von zusammengehörigen Neuronen hin. Topographisch, zeitlich und anhand spezifischer Muster im Spannungsverlauf kann im EEG zwischen Spontanaktivität und ereigniskorrelierten Potentialen unterschieden werden. Unter ereigniskorrelierten Potentialen versteht man elektrophysiologische Schwankungen, die auf Grund eines Stimulus auftreten und die mit selektiver Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht werden. Ereigniskorrelierte Potentiale sind eigenständige, ereignisbezogene hirnelektrische Erscheinungen (Schandry, 2003). Um solche ereigniskorrelierten Potentiale zu messen und sie von der Spontanaktivität des Gehirns zu unterscheiden, bietet sich ein Zwei-Stimulus-Diskriminationsparadigma, das so genannte „Oddball-Paradigma“ an, das 1965 erstmals von Sutton und seiner Arbeitsgruppe angewendet wurde (Sutton et al., 1965). Hierbei wird einem Probanden ein akustischer Stimulus in konstantem Abstand präsentiert. Die Präsentationsreihe wird von einem zufällig auftretenden abweichenden Stimulus unterbrochen. Das Oddball-Paradigma kann aktiv ablaufen, hierbei wird der Proband aufgefordert, die abweichenden Stimuli zu zählen oder beim Auftreten eine Taste zu drücken. Bei der passiven Untersuchung soll die Aufmerksamkeit des Probanden auf einer anderen Aktivität liegen und im Hintergrund werden die Stimuli präsentiert. Die für die Potentialschwankung verantwortlichen aktiven Neuronen umfassen nur einen kleinen Bereich und haben daher im Vergleich zur Spontanaktivität des Gehirns eine kleine Amplitude von 1-30 μV (Spontan-EEG 1-200 μV). Zur Auswertung ist die von Coulson et al 1998 entwickelte Mittelungstechnik hilfreich (Coulson et al, 1998). EEG-Abschnitte, die während der Stimuluspräsentation aufgezeichnet werden, werden übereinander gelegt und gemittelt. Hieraus ergibt sich ein für ereigniskorrelierte Potentiale typischer Kurvenverlauf mit verschiedenen positiven und negativen Komponenten. Diese Spannungspolaritäten bezeichnet man auch als „Peak“. Nicht nur der Verlauf, sondern auch die Peaks, die Amplitude, die Latenz und die räumliche Verteilung sind spezifisch. Abbildung 4 zeigt den typischen Kurvenverlauf bei Präsentation eines vom Standard-Stimulus abweichenden Ziel-Stimulus.

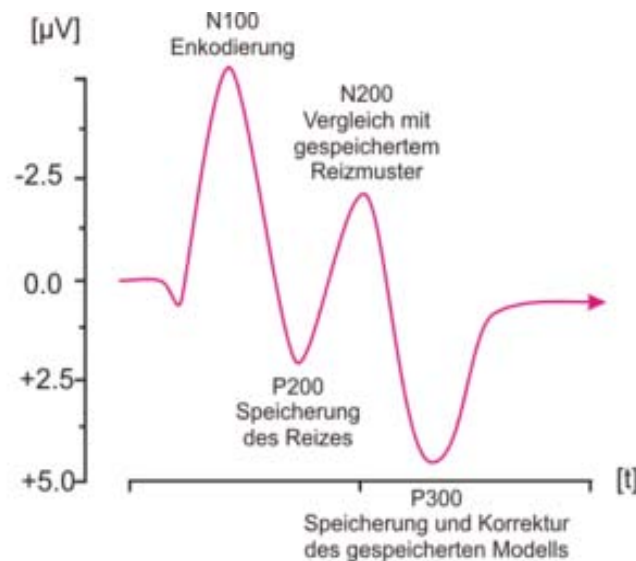


Abbildung 4: Negative und positive Komponenten während eines ereigniskorrelierten Potentials (EKP). Etwa 100 ms nach Stimulusapplikation stellt sich eine deutliche Negativierung dar, die als physiologisches Korrelat für den Verschlüsselungsprozess bei der Informationsaufnahme steht. Die folgenden Potentialschwankungen bei circa 200 ms entsprechen der Speicherung des Reizes (P200) und dem Abgleich mit dem bereits gespeicherten Muster (N200). Die Positivierung (P300) ist elektrophysiologischer Ausdruck für die Korrektur und Speicherung des abweichenden Stimulus. Die P300-Welle ist nur bei einem nicht erwarteten Reiz auslösbar. Aus Birnbaumer (2006).

Besondere Aufmerksamkeit bei der Beurteilung ereigniskorrelierter Potentiale liegt bei der Positivierung im EEG bei etwa 300 ms (P300). Interpretiert wird diese Potentialschwankung als Index für eine Gehirnaktivität, bei der die bereits gespeicherte Information korrigiert wird (Donchin, 1981). Nach der initialen sensorischen Verarbeitung des Reizes wird der neue Stimulus mit dem vorangegangenen Stimulus, der im Arbeitsgedächtnis gespeichert ist, verglichen. Wird kein Unterschied detektiert, verändert sich das EEG für sensorisch evozierte Potentiale nicht (hierzu siehe auch Abbildung 8 im Abschnitt „Ergebnisse“ für „even“). Ein abweichender Stimulus hingegen erweckt Aufmerksamkeit, was wiederum zu einer Aktualisierung der gespeicherten Information des Standardstimulus führt und in dem Auftreten einer P300-Welle registriert wird (Donchin et al., 1986). P300-Aktivität zeigt eine größere Amplitude für vorangegangene, erinnerte Stimuli, daher wird sie mit Langzeitgedächtnis assoziiert (Paller et al., 1988a). Studien mit Musikern zeigten, dass diese, verglichen mit einer Kontrollgruppe aus Nicht-Musikern, eine größere P300-Amplitude aufwiesen, was wiederum die Vermutung nahe legt, dass die durch Lernen entstandenen neuronalen plastischen Veränderungen zu einer größeren kortikalen Repräsentation führen (Baumann et al., 2008; Pantev et al., 1999; Tremblay et al., 2001). Die P300-Latenz wird als Mittel zur Messung der Geschwindigkeit

der Stimulusklassifikation betrachtet (Kutas et al., 1977; McCarthy et al., 1981). Die Peak-Latenz ist mit der kognitiven Funktionsfähigkeit assoziiert (Polich und Martin 1992).

Neuronale und neurophysiologische Prozesse bei der physiologischen Verarbeitung nicht emotionaler Stimuli

Katayama und Polich zeigten 1998, dass sich die P300-Amplitude abhängig von dem Schwierigkeitsgrad der Oddball-Aufgabe unterscheidet. So findet sich die größte P300-Amplitude bei einfachen Aufgabenstellungen über den parietalen Ableitungen. Bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad variieren die Orte der größten Amplitude je nach Stimulus (Katayama und Polich, 1998). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Positivierung bei 300 ms sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, die wiederum vom Stimulus beziehungsweise von der Aufgabenstellung beeinflusst werden. Sowohl Studien mit intrakraniell als auch mit extrakraniell EEG konnten nachweisen, dass der lokale Ursprung der P300 in einer Aktivierung im limbischen System liegt, vor allem im Hippokampus, Parahippokampus und der Amygdala (Halgren et al., 1980; Okada et al., 1983; Wood et al., 1984). Aktuellere Studien zeigen, dass der Einfluss des limbischen Systems geringer sein könnte als angenommen. Gründe hierfür sind unter anderem, dass eine Aktivierung des Hippokampus auf Grund seiner Lokalisation eher nicht als Potentialschwankung im Oberflächen-EEG registriert wird (Lutzenberger et al., 1987). Weiterhin konnten auch in Studien mit Gehirnläsionen in den vermuteten Regionen P300-Potentiale generiert werden, was als Hinweis dienen kann, dass die Strukturen des Temporallappens nicht allein für die Generierung von P300 verantwortlich sind (Paller et al., 1992; Johnson Jr., 1989; Scheffers et al., 1991; Stapelton und Halgren, 1987; Polich und Squires, 1993; McCarthy et al., 1989; Rugg et al., 1991). Aktuellere Studien zeigten einen starken Zusammenhang zwischen P300 und der Integrität der temporoparietalen Verbindung (TPJ). Ist die Funktion auch nur einseitig gestört, zeigten sich geminderte Amplituden von P300 über beiden Hemisphären (Yamaguchi und Knight, 1991; Verleger, 1988). Diese Ergebnisse wurden unter anderem von McCarley in funktionellen MRT-Studien unterstrichen (Ford et al., 1994; McCarley et al., 1989).

Zusammenfassend scheint das P300-Potential direkt in verschiedenen kortikalen Arealen der TPJ und in den parietalen Kortexen zu entstehen, indirekt beeinflusst durch subkortikale Strukturen, wie beispielsweise das limbische System. Der Einfluss dieser Strukturen auf die Konsolidierung emotionaler Inhalte wurde bereits dargestellt. Hier findet sich nun eine entscheidende Schnittstelle in der physiologischen Verarbeitung von primär nicht emotionalen Stimuli, deren Intensität und kortikale Repräsentation jedoch durch Zentren beeinflusst werden, die für die Emotionsverarbeitung

(limbisches System / Amygdala) entscheidend sind. Als pathologisches Korrelat dieser subkortikalen Beeinflussung kann beispielsweise die dissoziative Verarbeitung bei Posttraumatischer Belastungsstörung angeführt werden. Unter dem Einfluss der Amygdala kann die Wahrnehmung harmloser Umstände (Worte, Objekte, Gerüche, Situationen) als sogenannter „Trigger“ fungieren und beispielsweise heftigste emotionale Reaktionen auslösen, welche sich möglicherweise durch traumatische Erfahrungen in der Vergangenheit konsolidiert haben (Resick et al., 2007). Neurochemisch sind für die Generierung der P300-Welle als langsames kortikales Potential exzitatorische postsynaptische positive Potentiale (EPSPs) nötig (Mitzdorf, 1985), welche durch Glutamattransmission in den oben genannten Strukturen ausgelöst werden (Mitzdorf, 1985; McCarley et al., 1991; Javitt et al., 1995). Indirekt wird die P300-Aktivität durch cholinerge Einflüsse moduliert. Durch Acetylcholin wird die Amplitude vergrößert und die Latenz verringert (Callaway, 1983; Barbeau, 1978; Mohs und Davies, 1985; Dierks et al., 1994; Hammond et al., 1987; Meador et al., 1987). Wie bereits im vorangehenden Abschnitt ist Acetylcholin ein REM-Schlaf fördernder Neurotransmitter. Einen gegenläufigen, wenn auch indirekten Einfluss hat GABA (Gamma-Aminobuttersäure). Die Amplitude verringert sich und es kommt zu einer Latenzverzögerung (Rockstroh et al., 1991; Reinsel et al., 1991; Ray et al., 1992; Domino et al., 1989). Aminerge, dopaminerge und serotonerge Einflüsse sind bei der P300-Entstehung nicht maßgeblich beteiligt (Frodl-Bauch et al., 1999).

Schlaf als Einflussfaktor auf die physiologische Verarbeitung

Der Einfluss von Schlaf auf die Verarbeitung und Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte wurde bereits ausführlich in den vorangehenden Abschnitten erörtert. Auch die physiologische Verarbeitung von nicht-emotionalen Reizen und deren Assoziation mit Arbeitsgedächtnis beziehungsweise Langzeitgedächtnis wurde ebenfalls dargestellt. Dies legt nahe, dass Schlaf auch diese Prozesse beeinflusst. So konnte beispielsweise in Studien gezeigt werden, dass im Verlaufe eines Tages ohne Schlaf Schwankungen in der P300-Aktivität auftreten. So zeigte sich bei der morgendlichen Messung, nach normalem Nachtschlaf eine verzögerte Latenz der P300-Welle mit großer Amplitude. Weitere Messungen im Tagesverlauf zeigten bei den Probanden eine Normalisierung der P300-Latenz, zugleich kam es neun beziehungsweise zwölf Stunden nach der ersten Messung zu einer signifikanten Abnahme der Amplitude. Dies veranlasst die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass kognitive Funktionen einer gewissen Tagesschwankung unterliegen (Higuchi et al., 2000). Um den Einfluss von Schlaf zu messen, ist totaler Schlafentzug eine geeignete

Methode. So zeigte sich bei 30 Probanden nach 38 Stunden ohne Schlaf bei Lee et al. eine signifikant verlängerte P300-Latenz und eine Verminderung der Amplitude während des Schlafentzuges (Lee et al., 2003). Eine P300-Messung fand jeweils morgens und abends an den zwei Versuchstagen statt. Eine Kontrollmessung vor, beziehungsweise nach Erholung vom Schlafentzug fand nicht statt. Eine gesteigerte Latenz und eine verminderte P300-Amplitude sind auch das Ergebnis einer Studie, bei der sich 15 Probanden einem 18-stündigen Schlafentzug unterzogen (Morris et al., 1992). Die Reaktionszeit wurde ebenfalls ermittelt, hier fanden sich keine signifikanten Veränderungen, was die Autoren zu dem Schluss veranlasste, dass die P300-Komponente ein sensiblerer Marker für kognitive Veränderungen ist als die Reaktionszeit. Daher empfehlen sie P300 als Marker für die Auswirkung von Schlafentzug auf den Probanden. Weiterhin wurde der Effekt von Schlafentzug auf die zirkadiane Rhythmik untersucht. Wie bereits erwähnt scheint die physiologische Verarbeitung von Reizen Tagesschwankungen zu unterliegen. In der Studie von Zukerman et al. 2007 (Zukerman et al., 2007) konnte weder eine signifikante Veränderung der P300-Amplitude bei Schlafentzug, noch im Verlauf des Tages festgestellt werden, wie es bereits in anderen Studien der Fall war. Die P300-Latenz war nach Schlafentzug verzögert. Zusätzlich konnte eine signifikante Interaktion zwischen Schlafentzug und zirkadianer Rhythmik festgestellt werden. So war die P300-Latenz in den Abendstunden nach einer Nacht mit Schlaf verringert, hingegen bei der gleichen Messung nach Schlafentzug signifikant verlängert. Dies lässt vermuten, dass Schlafentzug die Fähigkeit zur korrekten Einordnung von Stimuli, also die kognitive Verarbeitung negativ beeinflusst. Vor allem in den Abendstunden des darauffolgenden Tages (Zukerman et al., 2007). Die im EEG sichtbaren Veränderungen bei Schlafentzug lassen auf eine verminderte Stimulusdiskrimination schließen, die möglicherweise ihren Ursprung in einer beeinträchtigten physiologischen Funktion der für die Verarbeitung nötigen Neuronengruppen hat. Anhand dieser Ergebnisse kann vermutet werden, dass Schlaf auch die physiologische Verarbeitung von nicht-emotionalen Stimuli beeinflusst. Dies könnte möglicherweise wiederum eine Auswirkung auf die emotionale Reaktivität haben. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, wird angenommen, dass sich unter anderem autonomes und kognitives System wechselseitig beeinflussen. Beide Systeme unterliegen weiteren modulierenden Faktoren, wie beispielsweise emotionaler und physischer Verfassung, die wiederum, wie bereits berichtet, wahrscheinlich durch Schlaf beeinflusst werden.

Physiologische Verarbeitung und emotionale Stressoren

Schlafstörungen sind häufige Symptome von affektiven, sowie Angsterkrankungen und PTBS. Hieraus ergibt sich ein weiteres Forschungsfeld mit klinischer Relevanz. So zeigen beispielsweise die Ergebnisse verschiedener Studien eine verminderte P300-Amplitude bei der Verarbeitung neutraler Stimuli bei Patienten mit PTBS (McFarlane et al., 1993; Felmingham et al., 2002). Eine vergrößerte P300-Amplitude wurde bei traumarelevanten und unerwarteten Stimuli beobachtet (Attias et al., 1996; Kimble et al., 2000; Karl et al., 2006). Es wird vermutet, dass die Reduktion der P300-Amplitude und damit eine veränderte Wahrnehmung neutraler Stimuli eher mit Traumaexposition als mit dem Vorhandensein einer PTBS in Verbindung steht (Karl et al., 2006; Kimble et al., 2010). Felmingham et al. zeigten in einer kontrollierten Studie, dass akute Belastungsstörungen mit einer ausgeprägteren P300-Amplitude einhergehen als PTBS. Beide Gruppen zeigten wiederum signifikante Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen (Felmingham et al., 2013).

Eigene Fragestellung

Eigene Fragestellung

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass akuter Stress die physiologische Verarbeitung neutraler Stimuli beeinflusst, wohingegen bei chronischer posttraumatischer Belastungsstörung eher traumarelevante Stimuli, also emotional besetzte Reize in einer veränderten physiologischen Verarbeitung resultieren. In keiner der bisher genannten Studien wurde auf mögliche Kofaktoren für die festgestellten Veränderungen eingegangen. Wenn Schlaf sowohl die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst als auch die physiologische Wahrnehmung und dies vorwiegend auch in akuten Belastungssituationen, so liegt die Frage nahe, ob es sich bei der Abfrage eines Extinktionsgedächtnisses um echte Konsolidierungseffekte handelt, oder ob es sich hierbei um Resultate einer veränderten physiologischen Wahrnehmung handelt. Dieser Frage soll in der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden.

Hypothesen

Hypothesen

Die vorliegende Studie soll die folgenden Hypothesen überprüfen:

1. Mittagsschlaf beeinflusst die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses;
2. Die hypothetisierten Effekte sind kognitive Konsolidierungs- und keine allgemeinen, physiologischen Effekte;
3. Falls Mittagsschlaf die physiologische Verarbeitung von nicht-emotionalen Reizen auch beeinflusst, sind die eventuellen Konsolidierungseffekte nicht mit einer Veränderung der physiologischen Verarbeitung assoziiert.

Methoden

Studiendesign

Um den Einfluss von Schlaf auf emotionales Gedächtnis sowie die physiologische Stimulusverarbeitung nicht-emotionaler Reize beurteilen zu können, wurde folgendes Studiendesign entworfen (siehe dazu auch Abbildung 5).

Die Teilnehmer unterzogen sich einer aktiven auditiven Oddball-Aufgabe, gefolgt von einer Angstkonditionierungsaufgabe mit anschließender Extinktionsphase. Im Folgenden wurden die Probanden in Schlaf- bzw. Kontrollgruppen randomisiert. Nach Intervention wurde das emotionale Gedächtnis (Extinktionsgedächtnis) sowie ein subjektiver kognitiver Konsolidierungseffekt abgefragt und die physiologische Stimulusverarbeitung erneut getestet.

Zu diesem Projekt liegt ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München vor.

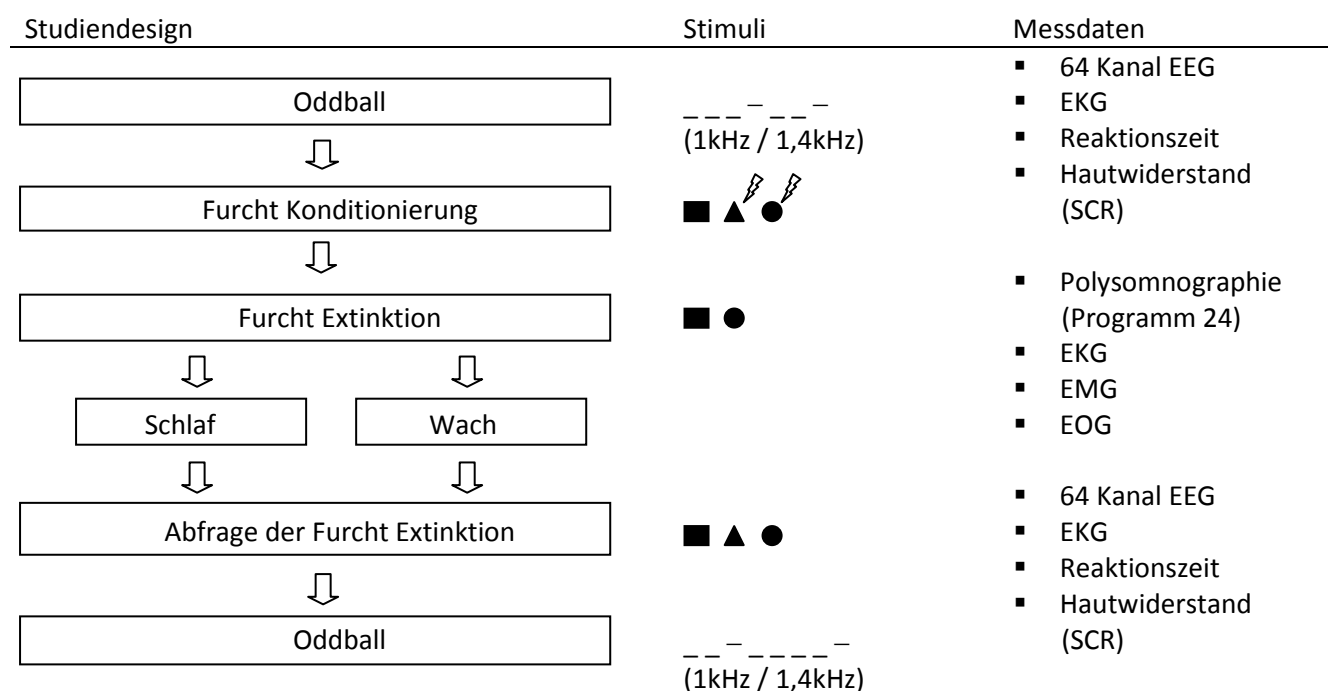


Abbildung 5: Darstellung des Versuchsablaufes, präsentierte Stimuli, erhobene Messdaten

Probanden

An dem Experiment nahmen 30 gesunde Personen (15 weiblich / 15 männlich) im Alter von 23,93 ($\pm 2,64$) Jahren teil. Die Probanden wurden über den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Ausschlusskriterien hierfür waren Schichtarbeit, Mittagsschlaf häufiger als einmal pro Woche, regelmäßiger Drogen- oder Alkoholabusus, sowie psychiatrische und somatische Erkrankungen in der Anamnese. Zur Synchronisation möglicher hormoneller Einflüsse auf das Experiment befanden sich alle weiblichen Probandinnen zum Zeitpunkt des Experimentes in der ersten Woche des Menstruationszyklus (Milad et al., 2006). Eine monetäre Aufwandsentschädigung an die Probanden ist erfolgt.

Präexperimentelle Vorbereitungen

Die Probanden wurden gebeten bereits sieben Tage vor dem Versuchstag einen geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus einzuhalten und diesen mittels Schlaftagebuch zu dokumentieren. Desweiteren sollte am Tag des Experiments, sowie am Abend zuvor auf Kaffee, Nikotin und Alkohol verzichtet werden. Die Teilnehmer wurden gebeten am Experimenttag zwei Stunden früher als beim gewohnten Schlaf-Wach-Rhythmus aufzustehen und bis zu Beginn des Versuchs nicht mehr zu schlafen (Pace-Schott et al., 2005). Die Probanden wurden am Experimenttag gefragt zu welcher Zeit sie tatsächlich am Experimenttag aufgestanden waren. Diese Angaben wurden mit den Angaben im Schlaftagebuch verglichen. Eine explizite Datenerhebung erfolgte nicht. Hierbei handelte es sich lediglich um eine grobe Prüfung für die Eignung am Experimenttag.

Randomisierung

Nach Aufklärung über den Studienablauf und Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte die Randomisierung der Probanden mittels Los in Schlaf- bzw. Wachgruppen. Die Teilnehmer erfuhren hierbei, ob sie Mittagsschlaf halten, oder stattdessen einen nicht-emotionalen Film ansehen.

Testpsychologische Verfahren

Alle Probanden wurden gebeten, Fragebögen zu beantworten. Zur Evaluation der psychischen Gesundheit wurden das „Beck Depression“ Inventar (BDI – Beck et al., 1996), das „State and Trait Anxiety“ Inventar (STAI – Kvaal et al., 2005), das „Big Five“ Inventar (Goldberg, 1990) und der „Tridimensional Personality Questionnaire“ (TPQ – Weyers et al., 1987) eingesetzt. Eine aktuelle Evaluation über den subjektiven Gesundheitszustand in der Woche vor dem Experiment erfolgte mittels „Symptom Checklist 90“ (SCL-90 – Derogatis et al., 1976). Zur Beurteilung des Chronotyps der Teilnehmer wurde der vom Institut für Arbeitsphysiologie der Universität Dortmund entwickelte Fragebogen (D-MEQ – Griefahn et al., 2001) heran gezogen. Die aktuelle Schläfrigkeit wurde vor Beginn des Mittagsschlafes mit der „Karolinska Sleepiness Scale“ (KSS – Akerstedt und Gillberg, 1990) getestet. Aufmerksamkeit und Vigilanz wurden mit einer Visuellen Analogskala ermittelt und beide Tests (KSS und VAS) erneut unmittelbar nach dem Mittagsschlaf wiederabgefragt das Prozedere erfolgte analog in der Kontrollgruppe. Weiterhin erhielten alle Probanden zur Erfassung der Schlafqualität den „Schlafqualitäts-Fragebogen – PSQI“ (Buysse et al., 1989). Am Ende des Experimentes wurden die Teilnehmer mittels einer Visuellen Analogskala, entwickelt für diese Versuchsreihe, um eine subjektive Einschätzung über die Häufigkeit der applizierten elektrischen Reize, während der Angstkonditionierung gebeten. Die Angaben erfolgten geordnet nach Stimulus und Sitzung. Zusätzlich gaben die Probanden ihre subjektive Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit eines Reizes während der Extinktionsphase und der Wiederabfrage an. Die genaue Fragestellung lautete: „Für wie wahrscheinlich hielten Sie es, während Konditionierung, Extinktion bzw. bei Wiederabfrage der Extinktion einen elektrischen Schock beim jeweilig dargestellten Stimulus zu erhalten?“. Darüberhinaus sollte angegeben werden, wie unangenehm die Reize empfunden wurden. Anhand der nachträglichen Einschätzung der Reizapplikation während der Konditionierungsphase wurde der Nachweis einer subjektiven Gedächtniskonsolidierung erbracht. Die Erfassung und Auswertung der in der Studie herangezogenen Fragebögen erfolgte nach den hierfür festgelegten Standards. Für die statistische Analyse wurde SPSS verwendet. Für die Auswertung der visuellen Analogskala zur subjektiven Beurteilung der Schockwahrscheinlichkeit wurden die eingezeichneten Werte linear gemessen und zur Gesamtlänge ins Verhältnis gesetzt, hieraus ergab sich die Angabe in Prozent. Die Daten wurden nach Stimulus, Experimentphase und Gruppenzugehörigkeit gemittelt und verglichen.

Experimententeil – physiologische Verarbeitung

Oddball-Paradigma

Die Probanden führten eine aktive akustische Oddball-Aufgabe (Barry, et al., 2007; Lindin et al., 2004; Zencker und Barajas, 1999) durch, sowohl vor als auch nach der Schlafintervention. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, während des Experimentes einen Punkt im Abstand von 90 cm auf dem Computerbildschirm zu fixieren und die Augen geöffnet zu halten. Somit sollte die alpha-Aktivität im EEG gering gehalten werden, ebenso das Auftreten von Augenbewegungsartefakten. Desweiteren sollte bei Auftreten des Zielstimulus (in der Frequenz abweichender Ton) die linke Maustaste mit dem rechten Index so schnell wie möglich gedrückt werden. Die Präsentation der Stimuli erfolgte über beide Ohren mittels Kopfhörer. Vor dem Start der Aufgabe wurde die individuell optimale Lautstärke ermittelt. Die Anwendung sowie die Generierung des Stimulus wurden mittels einer Präsentations-Software (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) erstellt. Die Stimuli der Oddball-Aufgabe bestanden aus zwei Tönen unterschiedlicher Frequenz. Der Standardstimulus („Even“) wurde mit einer Frequenz von 1 kHz präsentiert, der Zielstimulus („Odd“) mit einer Frequenz von 1,4 kHz. Die Dauer der Töne lag in beiden Fällen bei 100 ms, mit einer An- und Abschwelzeit von 10 ms. Das Interstimulus-Intervall betrug 1 s mit einer Schwankung von ± 250 ms. Die Reihenfolge der Stimuli wurde zufällig gewählt, wobei die Präsentation zweier aufeinanderfolgender Zielstimuli von mindestens zwei Standardstimuli unterbrochen war. Die Stimulusabfolge unterschied sich bei beiden Sitzungen, um einen Lerneffekt zu vermeiden. Insgesamt war der Anteil an dargebotenen Stimuli (N=600) pro Sitzung für Standardstimuli bei 90% (N=540), für Zielstimuli bei 10% (N=60). Die Gesamtdauer des Experimentes lag bei zweimal 15 Minuten.

EEG-Datenerhebung und Auswertung während des Oddball-Paradigmas

Für die EEG-Messungen während der Oddball-Aufgabe wurde eine 64-Kanal Standard-EEG-Kappe (EasyCap; EASYCAP GmbH; Herrsching b. München) mit Silberchlorid-Elektroden verwendet. Die Elektrodenverteilung ist nach internationalem 10-20 System ausgerichtet. Für die Datenerhebung

waren die Vertex-Elektroden Fz, Cz und Pz von besonderem Interesse, die Referenzierung erfolgte hier gegen die mastoidalen Elektroden TP9 und TP10. Die Datenaufzeichnung und deren Analyse erfolgte mit einer Software von Brain Vision Analyzer (Brain Products; Gilching bei München). Zunächst wurde zur Datenanalyse die Abtastrate von 5000 Hz auf 250 Hz reduziert. Im Folgenden wurden die Aufzeichnungen von Störintervallen bereinigt und auf okuläre bzw. kardiale Artefakte geprüft. Es erfolgte eine Bereinigung der Artefaktkanäle. Als Filter wurde eine Frequenz von 0,5 – 30 Hz verwendet und die Kanäle zu TP9 bzw. TP10 re-referenziert. Im Anschluss erfolgte die Segmentierung nach Stimuli („Odd“ und „Even“), der Stimulusbereich lag hier jeweils zwischen 200 ms vor Präsentation und 800 ms nach Präsentation. Die Bereinigung eines Langzeittrends wurde mittels eines Analysebereichs von 100 ms durchgeführt, zur Baseline-Korrektur wurde als Zeitintervall 200 ms vom Segmentbeginn festgelegt. Die Werte für den jeweiligen Stimulus wurden für das Experiment gemittelt und die Standardabweichung berechnet. Zur weiteren Analyse und visuellen Darstellung wurde Matlab 7.0 (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts USA) verwendet.

Experimententeil – emotionales Gedächtnis

Angstkonditionierung

Im Anschluss an das auditive aktive Oddball-Paradigma-Aufgabe erfolgte die Angstkonditionierung. Dieser Teil des Experimentes umfasst eine Habituationsphase, eine Konditionierungsphase, gefolgt von einer Extinktionsphase und einer Wiederabfragephase (Recallphase) nach Intervention. Über eine Bildschirmpräsentation (Neurobehavioral Systems, Presentation 14.1) wurden den Probanden die entsprechenden Stimuli, bestehend aus Kreis (CS_E – extinguished Stimulus; gelöschtter Stimulus), Dreieck (CS_U - unextinguished Stimulus; nicht-gelöschter Stimulus) und Quadrat (CS_- ; Safety Stimulus; Sicherheitsstimulus) dargeboten. Die Stimuli wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge für je vier Sekunden präsentiert, mit einem Interstimulus-Intervall von sechs bis zehn Sekunden. Der unkontingente Reiz (UCS), in Form eines milden elektrischen Reizes mit einer Dauer von 2 ms, wurde 3,2 Sekunden nach dem Stimulus am rechten Unterarm der Testperson appliziert. Generiert und appliziert wurde der UCS von einem Digitimer Stimulator (Model DS7, Digitimer Ltd., Hertfordshire, United Kingdom). Die Goldelektroden sind eine Einzelanfertigung für das Max Planck-Institut für Psychiatrie. Die Bestimmung der individuellen Reizintensität erfolgte vor Beginn der Angstkonditionierungsaufgabe. Der Reiz sollte für die Teilnehmer sehr unangenehm, jedoch nicht schmerzhaft sein (Orr et al., 2000). Hieraus ergab sich eine individuelle Intensitätsbreite von 10,11 ($\pm 5,4$) mA. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass während dieses Versuchsteils elektrische Reize appliziert werden. Die Teilnehmer erhielten jedoch keine näheren Angaben zu Häufigkeit und zur Dauer der Applikation. Weiterhin erhielten sie keinerlei Information über den genauen Ablauf der Präsentation sowie über eine Extinktionsphase. Den Testpersonen war bekannt, dass sie sich, im direkten Anschluss an die Intervention erneut dieser Aufgabe unterziehen müssen und dass dies mit Reizapplikation verbunden sein kann. Vor Beginn der eigentlichen Konditionierungsaufgabe erfolgte eine 1,5 minütige Habituationsphase, in der den Probanden CS_- , CS_U und CS_E jeweils zehnmal ohne UCS, zur Gewöhnung an Stimuli und Experiment präsentiert wurden. Während der anschließenden Konditionierungsphase wurden alle drei Stimuli in zufälliger Abfolge je 15-mal präsentiert (gesamt $N=45$). Der „Safety Stimulus“ (CS_-) wurde dabei nie von einem unkontingenten Reiz begleitet. CS_U und CS_E waren zu 75% mit einem UCS verknüpft, wobei die jeweils Vierte Darbietung, keinen

unkonditionierten Reiz zur Folge hatte. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine solche teilweise Reizverstärkung effektiver zu sein scheint, als eine 100 % Verstärkung. Vor allem scheint die Konditionierung robuster gegenüber einer zu schnellen Extinktion (Phelps, 2004). Während der anschließenden Extinktionsphase wurden CS- und CS_E in zufälliger Reihenfolge je zehnmal, ohne UCS-Kopplung, präsentiert. CS_U wurde nicht dargestellt. Im Anschluss an die Schlaf- bzw. Wachphase wurde eine Wiederabfrage durchgeführt. Zuvor wurde getestet, ob sich die individuelle Reizempfindung während der Intervention verändert hat. Ein Proband wünschte eine Reduktion um 1 mA. In der Recallphase wurden alle drei Stimuli (CS-, CS_E, CS_U) in pseudorandomisierter Reihenfolge erneut gezeigt. Es erfolgte keine Applikation des UCS. Während Konditionierung, Extinktion und Recall wurden bei den Probanden durchgehend Hautwiderstandsmessungen (SCR – Skin Conductance Response) durchgeführt und aufgezeichnet. Dies diente als Indikator für eine Konditionierungsreaktion (Milad et al., 2007) sowie zur Bestätigung einer erfolgreichen Extinktion.

Aufzeichnung und Analyse der Hautwiderstandsdaten (Skin Conductance Response - SCR)

Die Hautwiderstandsdaten wurden mittels eines BrainampExG-Verstärkers (Brain Products, München) während der Konditionierung, der Extinktions- und der Wiederabfragephase erhoben. Hierzu wurden die Messsensoren an Index und Mittelfinger der linken Hand angebracht. Vor Aufzeichnung wurden eine ausreichende Hauttemperatur und ein artefaktfreies Signal sichergestellt. Der Hautwiderstand wurde definiert als maximale Amplitudendifferenz in einem Zeitfenster von 0,5 Sekunden bis 4,5 Sekunden nach Stimulus-Präsentation, mit einem Responseminimum von 0,02 ms (Schiller et al., 2008). Die Rohdaten wurden quadratwurzel-transformiert und anhand des individuellen quadratwurzeltransformierten Maximums bei UCS-Applikation skaliert, um so die interindividuelle Variabilität des Hautwiderstandes zu berücksichtigen. Auf Grund der ausgeprägten Variationen im Hautwiderstand bei einzelnen Stimuli und aus der Tatsache heraus, dass nicht bei jedem Stimulus eine Veränderung des Hautwiderstandes auftritt, wurden die Werte stimuluspezifisch für je drei aufeinanderfolgende Stimuli gemittelt. Daraus ergeben sich fünf Blocks (Präsentation 1-3; 4-6; 7-9; 10-12 und 13-15) an Messwerten, jeweils für CS-, CS_E und CS_U. Anschließend wurden für jeden Block die Differenz von Mittelwert des CS_E bzw. CS_U und dem Mittelwert des Sicherheitsstimulus gebildet (Mittelwert-SCR CS_E (1-3) minus Mittelwert-SCR CS- (1-3)) dieses ergibt den sogenannten differential Score (delta Score / d-Score). Die Gewöhnung an den

unkonditionierten Reiz (UCS) wurde als prozentuale Reduktion des Hautwiderstandes auf UCS von Block 1-3 zu Block 13-15 berechnet. Unterschiede innerhalb der Gruppen bezüglich der d-Scores bei Konditionierung, Extinktions- und Recallphase wurden anhand unabhängiger Stichproben mittels T-Test untersucht. Alle Mittelwerte der Hautwiderstandsdaten werden mit dem zugehörigen 90% Konfidenzintervall angegeben, Ausnahmen sind kenntlich gemacht. Für die Analyse der physiologischen Daten wurde Signifikanz als $p < 0,05$ definiert.

Aufzeichnung und Auswertung der polysomnographischen Daten

Bei der Randomisierung wurde auf ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern geachtet. Daraus ergab sich für die Schlafgruppe eine Probandenzahl von N=16, mit je acht männlichen und acht weiblichen Teilnehmern. Die Kontrollgruppe umfasste gesamt 14 Personen (sieben männlich, sieben weiblich), die anstelle eines Mittagsschlafes einen nicht-emotionalen Film ansahen. Die polysomnographischen Daten wurden mit einem digitalen Rekorder (Comlab 32 Digital Sleep Lab, Brainlab V 3.3 Software, Schwarzer GmbH, München) aufgezeichnet und gespeichert. Bei allen Probanden wurde eine Polysomnographie durchgeführt. Zusätzlich wurde die Kontrollgruppe videoüberwacht und bei Anzeichen von Schlaf, wie alpha-Wellen-Reduktion im EEG oder geschlossenen Augen, geweckt. Die EEG-Elektroden für die Polysomnographie wurden gemäß dem internationalen 10-20-System angelegt. Die frontalen (F3 / F4), die parietalen (C3 / C4) und die okzipitalen (O1 / O2) Elektroden wurden zur jeweils kontralateralen mastoidalen Elektrode (A1 / A2) referenziert (z. B. C3 zu A2). Die Filterrate lag bei 0,5 Hz bis 70 Hz. Zusätzlich wurde ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet, die Messsensoren hierzu befanden sich rechts seitlich supraorbital und links seitlich infraorbital. Elektromyographische Daten (EMG) wurden mittels einer submentalen und zwei mentalen Elektroden gemessen. Die Abtastrate der polysomnographischen Aufzeichnung lag bei 250 Hz. Die Analyse der Schlafdaten erfolgte durch unabhängige, erfahrene Auswerter, die nicht mit dem Studiendesign vertraut waren. Die Daten wurden nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet.

Statistische Auswertung der Daten

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden für die EEG-Daten, die Daten der Hautwiderstandsmessungen und die Daten zur subjektiven Gedächtniskonsolidierung sowie die Auswertung der Polysomnographie miteinander ins Verhältnis gesetzt. Bei dem durchgeführten Experiment handelt es sich um ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (Oddball und Hautwiderstandsmessungen). Zunächst wurde ein multivariater F-Test (MANOVA) gerechnet, der jeweils untersucht, ob sich die Messwiederholungen, hier Oddball vor beziehungsweise nach der Intervention oder zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Variablen (hier „odd“ und „even“), unterscheiden. Analog hierzu erfolgte die gleiche Berechnung für die Daten der Hautwiderstandsmessung, vor und nach der Intervention sowie die Analyse zu Gruppenunterschieden bezüglich der Variablen (hier in fünf Blocks zusammengefasst je für CS_E; CS_U und CS-). Nur wenn der multivariate F-Test signifikant ist, bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungen. Bei multivariater Signifikanz wird weiter mit univariaten F-Tests geprüft, auf welche Variablen dieser Unterschied zurückzuführen ist. Da für jede Variable ein Test durchgerechnet wird, erfolgt eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni. Für die Analyse der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung wurden einseitige T-Tests herangezogen. Weiterhin wurden Pearson-Korrelationen zwischen den Hautwiderstandsdaten für die jeweiligen Stimuli sowie für die Daten des Oddball-Paradigmas (ebenfalls stimuluspezifisch) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,005$ festgelegt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben, soweit nicht anders kenntlich gemacht.

Ergebnisse

Ergebnisse der Polysomnographie

Die polysomnographischen Daten beider Gruppen werden im Folgenden dargestellt (siehe Tabelle 1).

Die Probanden der Schlafgruppe (N=16) schliefen im Mittel 68,3 ($\pm 28,2$) Minuten. Sieben Teilnehmer erreichten Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf), vier davon mit einer Dauer von 1-4 Minuten.

Schlafgruppe (N=16)

Schlafstadium S1	8,7 ($\pm 6,2$)
Schlafstadium S2	25,9 ($\pm 17,3$)
Schlafstadium S3	4,4 ($\pm 5,2$)
Schlafstadium S4	21,6 ($\pm 21,1$)
REM-Schlaf	3,1 ($\pm 5,6$)
Schlafzeit gesamt	68,3 ($\pm 28,2$)
Wach	32,0 ($\pm 31,6$)
Latenz bis S1	13,3 ($\pm 11,2$)
Latenz bis S2	20,1 ($\pm 15,4$)
Latenz bis S3	33,4 ($\pm 32,6$)
Latenz bis S4	34,5 ($\pm 35,5$)
Latenz bis REM	40,2 ($\pm 48,3$)
Zahl der Stadienwechsel	37,8 ($\pm 15,0$)

Tabelle 1: Polysomnographische Auswertung der Schlafgruppe.
Außer Zahl der Stadienwechsel werden die Daten als
Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen in
Minuten angegeben.

Zehn Probanden der Kontrollgruppe erreichten Schlafstadium S1, im Mittel 5,1 ($\pm 7,1$) Minuten. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Schlafstadium 1 zur Schlafgruppe ($T(28)=1,46$; $p=0,157$). In der Kontrollgruppe wurde Schlafstadium 2 und weitere nicht erreicht. Hieraus ergibt sich eine Wachphase von 80,1 ($\pm 23,9$) Minuten. Siehe hierzu auch Tabelle 2. Die polysomnographische Messung dauerte für die Schlafgruppe im Mittel 118,25 ($\pm 10,71$) Minuten, für die Kontrollgruppe 93,61 ($\pm 1,9$) Minuten.

Kontrollgruppe (N=14)

Schlafstadium S1	5,1 ($\pm 7,1$)
Schlafstadium S2	0,0 ($\pm 0,0$)
Schlafstadium S3	0,0 ($\pm 0,0$)
Schlafstadium S4	0,0 ($\pm 0,0$)
REM-Schlaf	0,0 ($\pm 0,0$)
Schlafzeit gesamt	5,1 ($\pm 7,1$)
Wach	80,1 ($\pm 23,9$)
Latenz bis S1	19,3 ($\pm 19,3$)
Latenz bis S2	0,0 ($\pm 0,0$)
Latenz bis S3	0,0 ($\pm 0,0$)
Latenz bis S4	0,0 ($\pm 0,0$)
Latenz bis REM	0,0 ($\pm 0,0$)
Zahl der Stadienwechsel	13,8 ($\pm 15,4$)

Tabelle 2: Polysomnographische Auswertung der Kontrollgruppe. Die Daten werden als Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen in Minuten angegeben (außer Zahl der Stadienwechsel).

Ergebnisse des Experimentteils – emotionales Gedächtnis

Zur Auswertung des Effektes von Schlaf auf emotionales Lernen, wurden die aufbereiteten Daten der Hautwiderstandsmessungen (SCR) miteinander verglichen. Ein weiterer Parameter zur Evaluation diente die subjektive Einschätzung der Probanden zur Applikationshäufigkeit des unkonditionierten Stimulus (UCS), sowie die Bewertung der Intensität des UCS.

Ergebnisse der Hautwiderstandsdaten

In den frühen Präsentationsblöcken (Stimuluspräsentation 4-6) der Konditionierung erwies sich der Unterschied in den Hautwiderstandsdaten im Vergleich CS- mit CS_U als signifikant ($t(24)=1,73$; $p=0,048$). Analog hierzu CS- zu CS_E ergab einen Trend ($t(24)=1,37$; $p=0,092$). Die späte Hautwiderstandsreaktion („late onset“) auf einen erwarteten, jedoch ausbleibenden Reiz wurde als Marker für differentielle Konditionierung herangezogen. Diese Reizverstärkung erfolgte auf die jeweils vierte Darbietung von CS_U beziehungsweise CS_E. Im Vergleich mit dem korrespondierenden CS- zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl für CS_E ($t(24)=1,77$; $p<0,045$), als auch für CS_U ($t(24)=3,36$; $p=0,02$). Während der Extinktionsphase zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für CS- und CS_E ($t(24) \leq 1$; $p > 0,10$). Auch in der Wiederabfrage nach Intervention waren keine signifikanten Veränderungen zwischen CS- und CS_E zu beobachten. Signifikant unterschied sich die SCR nur bei CS- und CS_U in der Recallphase ($t(24)=2,18$; $p=0,02$) im Präsentationsblock 7-9, ansonsten brachten die Berechnungen keine signifikanten Ergebnisse. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nur trendweise im Mittel für die „late onset“-Reaktion für CS- zwischen Extinktion und Wiederabfrage ($t(23)=1,67$; $p=0,054$). Der Mittelvergleich bei CS_E und CS_U zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (für alle $t(23)<1$; $p>0,10$). Die Gruppe bei Zeit Interaktion würde sich anhand der d-Scores in einem signifikanten Unterschied zeigen dieser findet sich bei CS- bei der späten Hautwiderstandsreaktion ($t(15,2)=1,97$; $p=0,034$) und trendweise für die „late onset“-Reaktion bei CS_E ($t(23)=1,40$; $p=0,088$). Die T-Werte für CS_U lagen hier bei $<|0,3|$ (graphisch dargestellt in Abbildung 7).

Für die frühe Phase der Hautwiderstandsreaktion („early onset“) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Schlaf- und Kontrollgruppe, weder in der Mittelwertanalyse, noch in der

d-Score Auswertung. Für CS- lagen die T-Werte bei $t(23)=1,24$, für CS_E $t(23)=1,14$ und für CS_E $t<|0,3|$ (siehe Abbildung 6).

Graphische Darstellung der Hautwiderstandsreaktionen bei Extinktion und Wiederabfrage

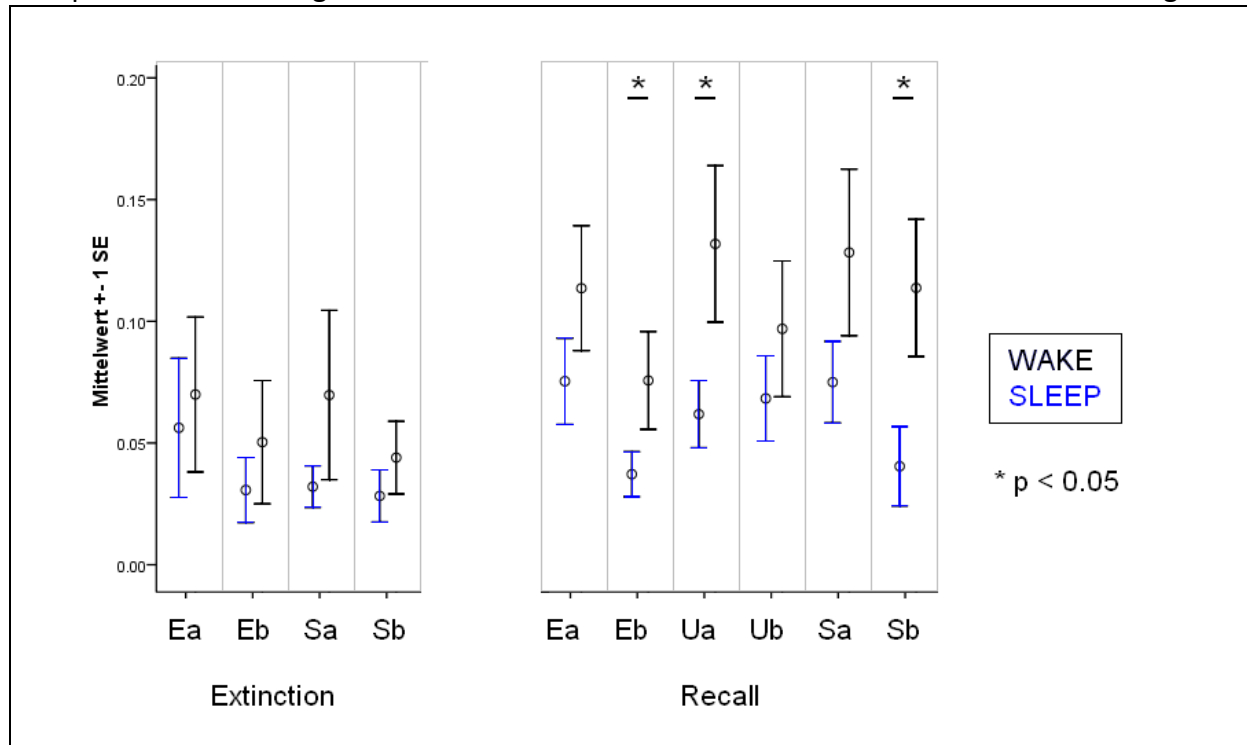


Abbildung 6: Dargestellt finden sich auf der y-Achse die Mittelwerte \pm einer Standardabweichung der Hautwiderstandsmessungen. Ausgewertet wurden die sensitiveren D-Scores für Extinktion und Wiederabfrage (Recall). Unterteilt werden die Hautwiderstandsreaktionen in eine Frühphase (early onset) und eine Spätphase (late onset). Auf der x-Achse sind aufgetragen: Ea (CS_E – early onset); Eb (CS_E – late onset); Ua (CS_U – early onset); Ub (CS_U – late onset); Sa (CS₋ – early onset); Sb (CS₋ – late onset). Signifikante Unterschiede zeigen sich bei der Spätphase von CS_E und CS₋ sowie in der Frühphase von CS_U im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Diese Unterschiede finden sich in der Extinktionsphase nicht.

Korrelation Hautwiderstandsdaten und polysomnographische Daten

Die Mittelwertanalyse der Deltascores zeigte eine nominale signifikante Korrelation zwischen der Menge an Schlafstadium 2 (S2). Signifikante Werte ergaben sich bei der Menge an S2 und der frühen Hautwiderstandsreaktion auf Stimulus CS_E ($r=0,73$; $p=0,006$). Bei der frühen Phase zeichnete sich ein Trend für CS_U ($r=0,43$; $p=0,095$) ab. Signifikant ist die Korrelation von der Menge an Schlafstadium 2 und der späten Phase der Hautwiderstandsreaktion bei Stimulus CS_U ($r=0,75$; $p=0,004$). Analog hierzu findet sich ein Trend für CS_E ($r=0,44$; $p=0,088$). Für CS₋ zeigten sich keine signifikanten

Zusammenhänge zwischen S2 und der späten Hautwiderstandsreaktion. Die Korrelation mit anderen Schlafstadien ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

Ergebnisse zur subjektiven kognitiven Konsolidierung

Die Auswertung der Daten der visuellen Analogskala zur subjektiven kognitiven Konsolidierung ergaben folgende Ergebnisse. Die Analyse der Daten für die Konditionierung ergab für CS_E $t(29)=9,8$ und für CS_U $t(29)=10,4$, damit ergibt sich $p<0,001$. Im Mittel gaben die Teilnehmer eine Wahrscheinlichkeit für die Applikation von UCS bei Präsentation des CS_E von 68,8% ($\pm 24,6\%$) an, für CS_U eine Chance von 76,2% ($\pm 20,6\%$) und für CS- 9,7% ($\pm 21,0$). Drei Probanden bewerteten die Reizwahrscheinlichkeit weder für CS_E noch für CS_U höher als für CS-. Ein Teilnehmer bewertete die Schockwahrscheinlichkeit beim nicht-gelöschten und beim gelöschten Stimulus mit weniger als 10% Unterschied zu CS-, wohingegen die restlichen Probanden einen Unterschied von mehr als 30% angaben. Hier lag der Mittelwert bei 73,1% ($\pm 16,2\%$) und einem Median von 78%. Um differentielle Konditionierung sicherzustellen wurden daher die Teilnehmer mit den abweichenden Einschätzungen nicht in die weiteren Berechnungen einbezogen. Daraus ergab sich eine Teilnehmerzahl von N=26, davon N=14 in der Interventionsgruppe und N=12 in der Kontrollgruppe. Die multifaktorielle Varianzanalyse der Daten ergab einen signifikanten Effekt von Zeit ($F(1,24)=85,9$; $p<0,001$) und von Stimulus ($F(2,48)=168,4$; $p<0,001$). Auch die Stimulus-Zeit-Interaktion war signifikant ($F(2,48)=167,4$; $p<0,001$). Der Gruppeneffekt zeigte einen Trend zur Signifikanz ($F(1,24)=2,94$; $p=0,099$), ebenfalls die Zeit-Gruppeninteraktion ($F(1,24)=3,13$; $p=0,089$). Die Stimulus-Gruppe-Interaktion ($F(2,48)=0,33$; $p=0,724$) und die Gruppe-Zeit-Stimulus-Interaktion ($F(2,48)=1,34$; $p=0,272$) waren nicht signifikant. Mittelwertvergleiche in Post-hoc T-Tests ergaben keine Gruppenunterschiede für die Bewertungen der Schockwahrscheinlichkeit bei Konditionierung und der erwarteten Schockwahrscheinlichkeit bei Extinktion. Alle T-Werte lagen bei $t(24)<|1,1|$ und damit $p>0,10$. Allerdings ergaben sich signifikante Unterschiede für die Schockerwartung bei der Recallphase. Für CS- $t(13,3)=2,42$; $p=0,015$ für CS_U $t(18,9)=1,74$; $p=0,049$ und für CS_E zeigte sich ein Trend zur Signifikanz $t(19,2)=1,58$; $p=0,065$ (siehe Abbildung 7).

Graphische Darstellung der Ergebnisse der subjektiven kognitiven Konsolidierung

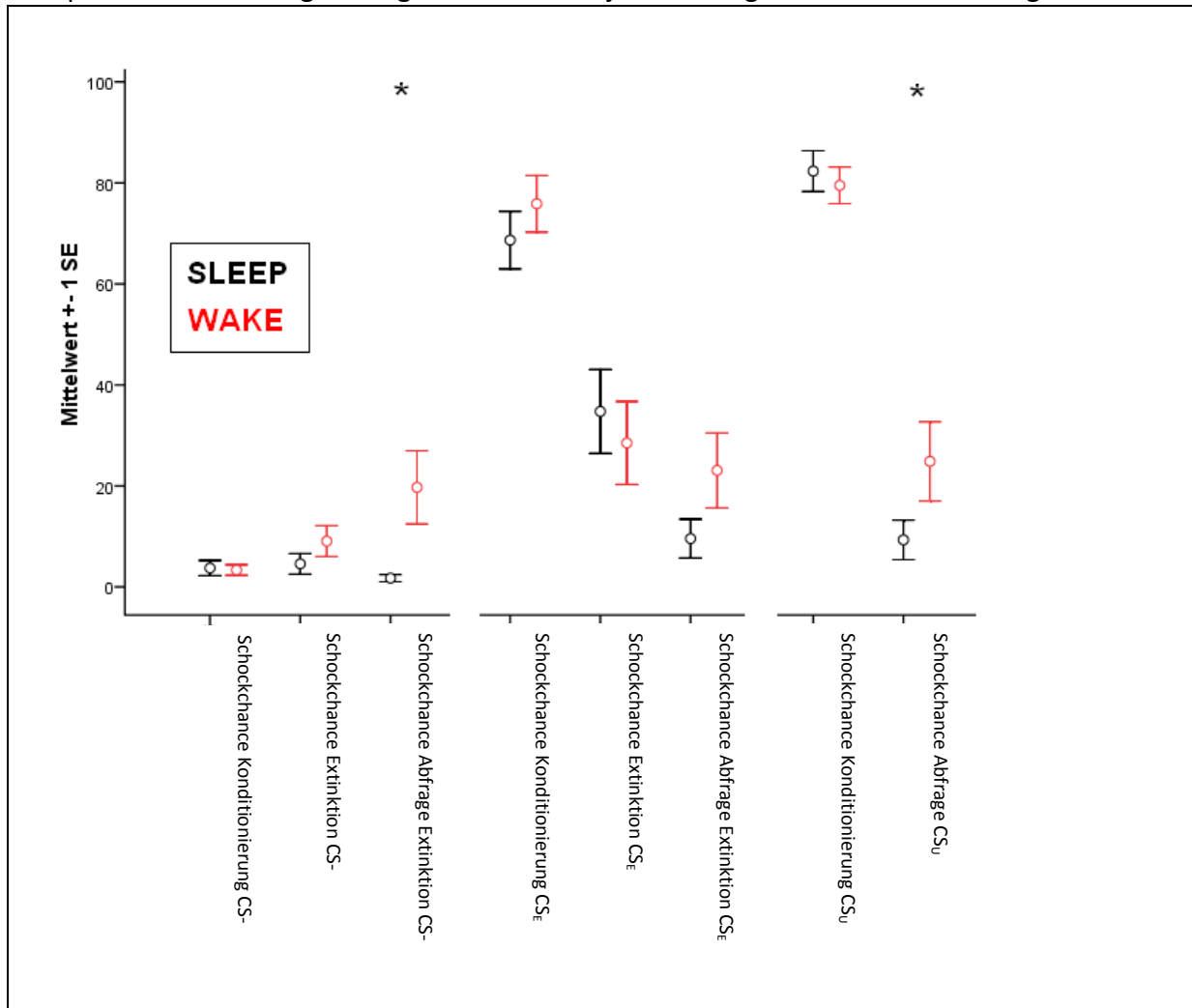


Abbildung 7: Ergebnisse der subjektiven Einschätzung über die Schockwahrscheinlichkeit, geordnet nach Stimulus und Experimentteil. Angaben als Mittelwert (\pm SD). Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet.

Bei der Bewertung der Schockintensität ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl Schlafgruppe als auch Kontrollgruppe empfanden die applizierten Reize als gleich unangenehm ($t(20)=-0,57$; $p>0,10$).

Korrelation der Ergebnisse der subjektiven kognitiven Konsolidierung mit den polysomnographischen Ergebnissen

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Menge an totaler Schlafzeit, der Menge der einzelnen Schlafstadien und den Deltawerten für die subjektive Bewertung der Schockwahrscheinlichkeit. Ebenfalls zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Wechsel zwischen den Schlafstadien, Wachheit nach Schlafbeginn und den Deltascores der subjektiven Bewertungen. Eine positive Korrelation konnte mit $r=0,55$ zwischen Menge an Schlafstadium 2 und CS- als einzige Ausnahme festgestellt werden, hierfür ergab sich ein p-Wert mit $p=0,032$. Für diesen Stimulus wurden 24 Korrelationen durchgeführt, deshalb erfolgte eine Testkorrektur nach Bonferroni (Korrigiertes $\alpha=0,05/24$), dadurch ergab sich ein neues Signifikanzniveau mit $p=0,002$. Damit ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schlafstadium 2 und der subjektiven Bewertung für den „Sicherheitsstimulus“.

Ergebnis physiologische Stimulusverarbeitung

Die graphische Darstellung der neurophysiologischen Stimulusverarbeitung auf Standard- bzw. Zielstimulus ist in Abbildung 8 dargestellt.

Neurophysiologische Stimulusverarbeitung

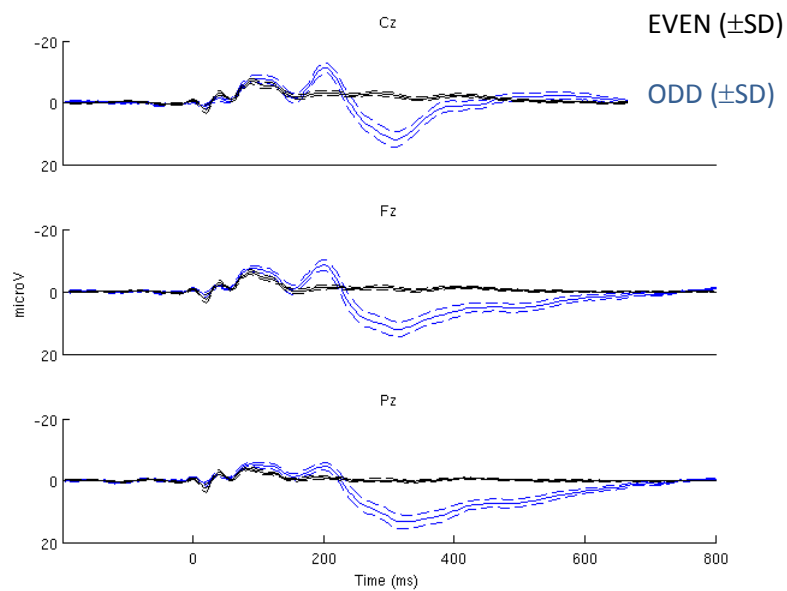


Abbildung 8: EEG-Darstellung, deutlichere N200 und P300 über allen drei Kanälen für „Odd“-Töne im Vergleich zu „Even“-Tönen. Dargestellt sind Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung. „Even“ entspricht dem Standardstimulus, „Odd“ entspricht dem Zielstimulus.

Ergebnisse für die physiologische Stimulusverarbeitung nach der Intervention

Es zeigte sich in der Schlafgruppe nach Intervention eine verstärkte Betonung der N100- und der P300-Antworten in den EEG-Messungen, im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch im Vergleich zur Messung vor Intervention. Am deutlichsten ausgeprägt zeigt sich dieser Effekt in der zentralen Vertexelektrode (Cz). Im Bereich von 80-160 ms bis 332-380 ms fanden sich hier die größten Potentialschwankungen ($t > |2,5|$, $p < 0,01$) (siehe hierzu auch Pfeile in Abbildung 9, dargestellt als Mittelwerte mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall für beide Gruppen).

EEG-Ableitung bei Zielstimulus - „Odd“

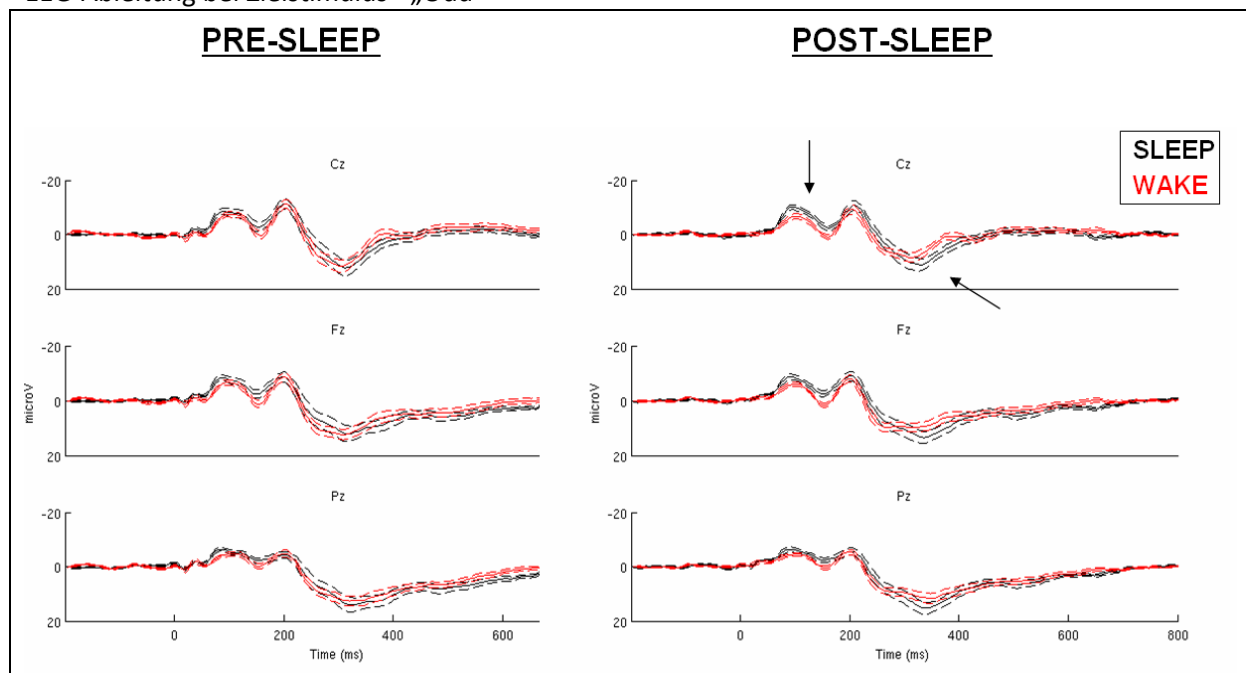


Abbildung 9: Vergleich der neurophysiologischen Reaktion bei „Odd“-Präsentation, unterschieden nach Gruppen (Schlaf/Wach) und Zeitpunkt der Datenerhebung. Am deutlichsten ausgeprägt ist die Schwankung bei Ableitung Cz im Bereich von 80 – 160 ms und bei 332 – 380 ms (siehe auch Pfeile). Die Angabe stellt die jeweiligen Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung dar.

Da jedoch bereits vor Intervention sichtbare Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden, obwohl alle T-Werte $t < |2,5|$ waren, wurden die Messdaten der N100-Werte und der P300-Werte extrahiert und mittels wiederholter Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede bzw. Veränderungen untersucht. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Ergebnisse der EEG-Auswertung zur physiologischen Verarbeitung

Datenquelle	Effekt / Interaktion	Signifikanz	F
Cz (P300)	Stimuluseffekt	$p < 0,001^*$	$F(1,26) = 76,2$
Cz (P300)	Zeiteffekt	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,86$
Cz (P300)	Gruppeneffekt	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,11$
Cz (P300)	Gruppe-Zeit-Interaktion	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,08$
Cz (P300)	Gruppe-Zeit-Stimulus-Interaktion	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,01$
Cz (N100)	Stimuluseffekt	$p < 0,001^*$	$F(1,26) = 9,55$
Cz (N100)	Zeiteffekt	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,15$
Cz (N100)	Gruppeneffekt	$p > 0,016$	$F(1,26) = 6,69$
Cz (N100)	Gruppe-Zeit-Interaktion	$p > 0,10$	$F(1,26) = 1,57$
Cz (N100)	Gruppe-Zeit-Stimulus-Interaktion	$p > 0,10$	$F(1,26) = 0,08$

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der EEG-Auswertung. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ gekennzeichnet

Zusammenfassend zeigt sich lediglich ein signifikanter Stimuluseffekt sowohl für die P300-Daten als auch für die N100-Daten (siehe dazu auch Abbildung 8 und Tabelle 3). Alle weiteren Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Zusätzlich zu den neurophysiologischen Daten wurde die Reaktionszeit (RT) - Darbietung des Zielstimulus bis zum Tastendruck - analysiert. Es ergaben sich weder signifikante Unterschiede zwischen Schlaf- und Kontrollgruppe, noch Abweichungen zu vor beziehungsweise nach Intervention. Eine signifikante wechselseitige Beeinflussung von den Gruppen, dem Experimentzeitpunkt und der Wiederholungsrate während der Aufgabe konnte nicht nachgewiesen werden. Die Werte lagen bei allen Analysen bei $F < 2$ und damit $p > 0,10$. Eine signifikante Veränderung ließ sich allerdings insgesamt bei der Wiederholungsrate des Experimentes nachweisen. Die Reaktionszeit wurde im Verlauf der Aufgabe mit zunehmender Anzahl präsentierter Stimuli

bedeutend langsamer ($F(49,1372)=2,83$, $p<0,001$). Eine Interaktion von Zeit bei Wiederholungsrate erwies sich als nicht signifikant ($F(49,1372)=1,52$; $p=0,128$).

Diskussion der Ergebnisse

Diskussion der Ergebnisse des Experimentteils „Mittagsschlaf und emotionales Gedächtnis“

Zur Beantwortung der Hypothesen, dass Mittagsschlaf die Bildung von emotionalem Gedächtnis beeinflusst und dass subjektiv wahrgenommene emotionale Veränderung nicht mit physiologischen Veränderungen gekoppelt ist, werden im Folgenden die Ergebnisse der Hautwiderstandsmessungen und die Auswertung der subjektiven Einschätzung näher beleuchtet.

Wie eingangs dargestellt zeigen die Ergebnisse verschiedener Studien, dass Schlaf einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung im Allgemeinen und im speziellen auch auf die Konsolidierung emotional gefärbter Lerninhalte hat (Diekelmann und Born, 2010). Eine zentrale Rolle scheint hierbei dem REM-Schlaf zuzukommen. Prolongierte Theta-Aktivität während REM-Schlaf scheint die Konsolidierung des Angstgedächtnisses zu unterstützen (Menz et al., 2013) und phasische P-Wellenaktivität scheint die Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses zu fördern (Datta und O'Malley, 2013). Die vorgestellten Ergebnisse beziehen sich bisher meist auf Tierstudien, vergleichbare Ergebnisse zeigen sich allerdings auch Humanstudien. Bei Betrachtung der bisherigen Ergebnisse scheint das Durchlaufen einer REM-Schlafphase einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung zu haben. REM-Schlaf tritt in der Nacht nach durchschnittlich 90 Minuten auf. Bei Mittagsschlafstudien, wie beispielsweise von Genzel et al. (Genzel et al., 2012) sowie bei dieser Studie waren die Mittagsschlafzeiten kürzer als 90 Minuten (siehe Tabelle 1). So ergibt sich die naheliegende Hypothese, dass nur bei Mittagsschlaf eines gesunden Probanden, der eine Gesamtschlafdauer länger als 90 Minuten erreicht und bei dem ein Schlafzyklus inklusive REM-Schlafphase durchlaufen wird, einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung von emotionalen Inhalten haben müsste. Anhand der in dieser Studie durchgeführten Messreihe sollte sich ein solcher Effekt in der Recallphase durch eine Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses anhand von veränderten Hautwiderstandswerten im Vergleich zur Kontrollgruppe abzeichnen. Demnach wäre ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich für den gelöschten Stimulus zu erwarten. Pace-Schott et al. beschreiben in ihrer Studie einen Generalisierungseffekt bei der Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses, so dass auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den nicht-gelöschten Stimulus zu erwarten wäre. Da jedoch REM-Schlaf auch das Angstgedächtnis beeinflussen kann, wäre auch hier möglicherweise ein signifikanter Unterschied bei den Hautwiderstandsdaten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erwarten. Auf Grund des geringen Anteils an REM-Schlaf lässt sich hier zunächst keine verlässliche Aussage bezüglich der Rolle des REM-Schlafes und den dargestellten Effekten auf das emotionale Gedächtnis treffen. Weder für den

Vergleich der Mittelwerte noch der sensitiveren Differenzwerte zeigen sich signifikante Unterschiede für den gelöschten Stimulus zur Kontrollgruppe. Die Analyse für den nicht-gelöschten Stimulus ergibt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied und kann damit die Hypothese nicht stützen. Hinsichtlich des Sicherheitsstimulus ergeben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Es muss demnach angenommen werden, dass die Intervention Mittagsschlaf und die dabei durchlaufenen Schlafstadien in dieser Studie keinen Einfluss auf die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte hatte.

Nur in einer erweiterten Analyse der Hautwiderstandsdaten für die späte Reaktion (offset-response) des Hautwiderstandes unterschieden sich Kontroll- und Interventionsgruppe. Dieser Unterschied zeigte sich lediglich für den Sicherheitsstimulus. Die Interventionsgruppe zeigte einen signifikant geringeren Erregtheitszustand bei Präsentation des Sicherheitsstimulus als die Kontrollgruppe. Nicht signifikante Trends lassen sich bei dieser Subanalyse auch für den gelöschten und den nicht-gelöschten Stimulus dokumentieren. Anhand dieser Ergebnisse kann die Hypothese, dass Mittagsschlaf die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst nicht gestützt werden. Vielmehr legen diese Beobachtungen die Vermutung nahe, dass die Intervention einen allgemeinen Effekt auf den Erregtheitszustand (Arousal) beziehungsweise auf die Reaktion gegenüber Stressoren hat. Hier zeigt sich am ehesten ein allgemeiner Effekt von Schlaf im Sinne einer verbesserten Reaktion auf Stressoren mit verminderter Stressreaktion, dies kann nicht als Konsolidierung eines Angstextinktionsgedächtnisses interpretiert werden.

Im Vergleich mit den Ergebnissen bisheriger Studien widersprechen die Ergebnisse dieser Studie der bisherigen Datenlage. Der Einfluss von Schlaf im Allgemeinen und im speziellen die REM-Schlafphasen wurden lange als essentielle Voraussetzung für die optimale Gedächtniskonsolidierung gesehen und durch eine gute Studienlage gut dokumentiert. Verbesserte Meßmethoden in aktuelleren Studien zeigen Hinweise, dass nicht allein die Menge an ungestörtem REM-Schlaf beziehungsweise Tiefschlaf ausschlaggebend für die Gedächtniskonsolidierung sind, sondern der Konsolidierungsprozess von verschiedenen neuronalen Mikroaktivitäten (EEG-Spindeln, PGO-Wellen, Delta-Wellen) abhängig zu sein scheint (Genzel et al., 2009). Basierend auf diesen Erkenntnissen werden im Folgenden die vorliegenden Ergebnisse diskutiert.

Zunächst ist die durchschnittliche REM-Schlafzeit der Interventionsgruppe mit im Mittel 3,1 Minuten sehr gering. Der REM-Schlafanteil bei Nachtschlaf beträgt 20 – 25 % des gesamten Schlafanteils. Eine vergleichbar ausgeprägtere Effektstärke ist bei einem größeren Anteil von REM-Schlaf am Gesamtschlaf zu erwarten. Die absolute Menge an REM-Schlaf in dieser Studie war demnach zu gering, um hier eine verlässliche Aussage treffen zu können. Demnach sind möglicherweise ebenfalls die damit assoziierten neuronalen Mikroaktivitäten zu gering, deren Auftreten entscheidend für die Gedächtniskonsolidierung zu sein scheint. Die polysomnographische Auswertung ergibt ein

Schlafmuster der Probanden, wie es vorwiegend in der ersten Nachthälfte zu erwarten ist (Anteil SWS 38%), obwohl die Probanden zwei Stunden vor der gewohnten Zeit aufgestanden sind und damit ein relativer REM-Schlafentzug induziert wurde. Anhand der Daten kann davon ausgegangen werden, dass nicht wie erwartet während des Mittagsschlafes ein Nachholen des fehlenden REM-Schlafes stattgefunden hat. Manche Studienergebnisse deuten darauf hin, dass während SWS bevorzugt deklarative Gedächtnisinhalte konsolidiert werden (Barrett und Ekstrand, 1972; Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999). Dies ist unter Umständen für den geringen Effekt bei der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte verantwortlich. Dem gegenüber stehen jedoch beispielsweise die Ergebnisse von Genzel und Kollegen (Genzel et al, 2009). Hier scheinen auch nicht-deklarative Inhalte während NREM-Schlafphasen konsolidiert zu werden. Auch hier scheinen jedoch vor allem Mikroaktivitäten (Schlafspindeln), die auch während anderer Schlafphasen auftreten können, beispielsweise Schlafstadium 2 die Gedächtniskonsolidierung zu beeinflussen und weniger die neuronale Aktivität während der Schlafphasen (Genzel et al., 2009). Die ausgewerteten Daten in der vorliegenden Studie lassen keine Aussage über Mikroaktivität während des Mittagsschlafs zu.

Diekelmann und Born propagieren in ihrer Arbeit die Notwendigkeit einer ungestörten Abfolge der Schlafstadien für eine robuste Gedächtniskonsolidierung sowohl deklarativer als auch nicht-deklarativer Inhalte (Diekelmann und Born, 2010). Hieraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass für einen robusten Effekt in der Gedächtniskonsolidierung zunächst Tiefschlafphasen und im Anschluss REM-Schlafphasen mit der jeweiligen schlafphysiologischen Anteilsverschiebung und den jeweils beteiligten Prozessen notwendig erscheinen. In dieser Studie wurde kaum eine Schlafperiode durchlaufen (geringer Anteil an REM-Schlaf), zum anderen ist möglicherweise ein Schlafzyklus allein nicht ausreichend um einen messbaren Effekt zu erzielen. Dem entgegen stehen Studien zu Kurzschlaf und Gedächtniskonsolidierung. Hier zeigte sich, dass beispielsweise ein 45 Minütiger Kurzschlaf ohne REM-Schlafphase das nicht-deklarative Gedächtnis beeinflusst (Genzel et al., 2012). Weiterhin scheinen Geschlechtshormone ebenfalls einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Kurzschlaf zu haben. Hier zeigte sich, dass Männer signifikant besser von Mittagsschlaf profitieren, dieser Effekt bei Frauen jedoch nur in der Lutealphase auftrat. Hier zeigte sich bei beiden Gruppen eine ausgeprägtere Spindelaktivität (Genzel et al., 2012). In dieser Studie wurde auf Zykluseffekte geachtet, alle Probandinnen befanden sich jedoch in den ersten sieben Tagen des Zyklus, so dass ein möglicher positiver hormoneller Effekt, wie scheinbar während der Lutealphase nicht angenommen werden kann. Weiterhin wurde weder Mikroaktivität gemessen, noch wurde eine geschlechtsspezifische Subanalyse durchgeführt. Möglicherweise verringert die, angenommen verminderte Spindelaktivität während der Menstruations- beziehungsweise Follikelphase bei den weiblichen Probandinnen die Effektstärke von Mittagsschlaf auf die Gedächtniskonsolidierung. Ohne Subanalyse nach Geschlechtern getrennt kann keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Tierexperimentelle Studien haben die Rolle der P-Wellen für die Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses und die Rolle der Theta-Aktivität bei der Bildung des Angstgedächtnisses dargestellt. Die Messung dieser elektrischen Potentiale stellt in Humanstudien eine Herausforderung dar, so dass bei den vorliegenden Daten keine Aussage über die REM-Schlafqualität getroffen werden kann. So kann lediglich das Vorkommen von REM-Schlaf bestätigt werden, das allein ist jedoch nach aktuellen Erkenntnissen noch nicht ausreichend um eine Aussage über mögliche konsolidierungsunterstützende Prozesse zu machen.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse im Kontext mit anderen Studienergebnissen wie folgt interpretieren. Anhand der Datenlage muss der zu Grunde liegenden Hypothese, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte beeinflusst widersprochen werden. Bei genauerer Betrachtung der Daten finden sich jedoch Hinweise, die eine mögliche Erklärung für die im Vergleich mit anderen Studien kontroversen Ergebnisse darstellen. Zum einen spielt möglicherweise der geringe Anteil an REM-Schlaf eine Rolle, zum anderen ist eventuell ein Schlafzyklus nicht ausreichend für einen robusten Effekt. Weiterhin ist anhand der Messmethode nicht klar, ob die für die Konsolidierung notwendigen neuronalen Aktivitäten überhaupt aufgetreten sind.

Bisher wurde der Effekt der Gedächtniskonsolidierung anhand von gemessenen physiologischen Veränderungen diskutiert. Ein fehlender physiologischer beziehungsweise somatischer Effekt im Sinne einer Hautwiderstandsveränderung schließt einen kognitiven Konsolidierungsprozess nicht aus. Zur Verifizierung der These, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst und es sich hierbei um kognitive Konsolidierungseffekte handelt, wurden retrospektiv zusätzlich Daten zur subjektiven Einschätzung der Schockwahrscheinlichkeit erhoben, die einen kognitiven Prozess voraussetzen und eine Erinnerung an das Experiment notwendig machen.

Die Probanden wurden gebeten, im Anschluss an das Experiment auf einer visuellen Analogskala die tatsächliche Schockwahrscheinlichkeit für die Konditionierungsphase nach Stimulus getrennt einzuschätzen. Für die Extinktions- und Wiederabfragephase sollte die vermutete Schockwahrscheinlichkeit nach Stimulus getrennt angegeben werden. Zur Einschätzung der Schockwahrscheinlichkeit während der Konditionierung wird die kognitive Leistung im Bezug auf das Angstgedächtnis geprüft. Der Zeitpunkt der Abfrage schließt die Beteiligung des Kurzzeitgedächtnisses aus. Desweiteren waren die Probanden im Vorfeld nicht über diese Abfrage informiert, so dass hier explizites beziehungsweise deklaratives Lernen ausgeschlossen werden kann. Demnach erfordert die Bearbeitung der Aufgabe eine implizite Gedächtnisleistung mit einem Konsolidierungsvorgang in der Zeit zwischen Lernen und Wiederabfrage. Der Lerninhalt war mit negativen Emotionen (unangenehmer Reiz) assoziiert, so kann davon ausgegangen werden, dass ein Konsolidierungsprozess unter Beteiligung der mit emotionalem Gedächtnis assoziierten Strukturen

stattgefunden hat. Wagner et al. zeigten in ihrer Studie, dass emotional negativ bewertete Gedächtnisinhalte im Vergleich zu neutralen Gedächtnisinhalten besser erinnert, demnach bevorzugt konsolidiert werden (Wagner et al., 2001).

Wenn Mittagsschlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst, ist in der Datenanalyse zur Messung kognitiver Prozesse ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Interventionsgruppe zu erwarten. Die Wiederabfrage der Schockwahrscheinlichkeit während der Konditionierungsphase fragt die Beteiligung des Angstgedächtnisses am Konsolidierungsprozess ab. REM-Schlaf und währenddessen auftretende Theta-Aktivität wird als Schlüsselprozess bei der Konsolidierung des Angstgedächtnisses angenommen (Menz et al., 2013). So ist anzunehmen, dass den Probanden der Interventionsgruppe eine signifikant bessere Einschätzung über die Schockwahrscheinlichkeit gelingt als den Probanden der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die Abfrage des Angstgedächtnisses. Diese Ergebnisse widersprechen zunächst der Hypothese, dass Mittagsschlaf einen Einfluss auf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses, hier des Angstgedächtnisses hat.

Das emotionale Gedächtnis beinhaltet jedoch auch das Angstextinktionsgedächtnis, welches nach Datta und O'Malley dem Einfluss von REM-Schlaf unterliegt (Datta und O'Malley, 2013). Die retrospektive Einschätzung über die erwartete Schockapplikation zielt auf die Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses ab. Bei erfolgreicher Extinktion und anschließender schlafabhängiger Konsolidierung sollte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergeben. In Anbetracht der Ergebnisse von Pace-Schott und Kollegen über „erlernte Sicherheit“ (Pace-Schott et al., 2009) ist anzunehmen, dass sich auf Grund der Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses signifikante Unterschiede für den gelöschten und den nicht-gelöschten Stimulus und eventuell auch für den Sicherheitsstimulus ergeben. Die Daten dieser Studie zeigen signifikante Unterschiede für die Schockwahrscheinlichkeit bei der Wiederabfrage für den ungelöschten Stimulus sowie für den Sicherheitsstimulus. In Vergleich des gelöschten Stimulus zeichnet sich ein Trend ab, das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. In der Einschätzung für die Schockwahrscheinlichkeit während der Extinktionsphase ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Anhand dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass zwischen Extinktionsphase und Wiederabfrage eine Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses stattgefunden hat. Da die Gruppen sich lediglich in der Intervention „Mittagsschlaf“ unterscheiden, kann die Hypothese, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst als zutreffend angenommen werden. Die Ergebnisse sind im Kontext der bisherigen Studienlage schlüssig. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen treten erst nach der Intervention auf, was auf einen Zusammenhang mit der Intervention schließen lässt. Der fehlende Unterschied in der Einschätzung für den gelöschten Stimulus zeigt einen

Konsolidierungsprozess für die stimuluspezifische Angstextinktion in beiden Gruppen. Entscheidend für das Angstextinktionsgedächtnis ist jedoch weiterhin die kognitive Verarbeitung des gelernten Inhaltes. Dieser Unterschied zeigt sich in der Fähigkeit der Abstraktion beziehungsweise der Generalisierung der Annahme einer geringeren Schockwahrscheinlichkeit auf den nicht-gelöschten Stimulus und den Sicherheitsstimulus. Die Probanden der Interventionsgruppe konnten die Extinktion („Sicherheit vor unangenehmen Reiz“) kognitiv auch auf die anderen Stimuli anwenden und kamen daher auf eine insgesamt signifikant geringere Schockerwartung. Diese kognitive Leistung gelang der Kontrollgruppe nicht.

Zusammenfassend erscheinen die Ergebnisse zur Unterstützung der Hypothese, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte beeinflusst widersprüchlich. Aufgrund der Ergebnisse zur physiologischen Reaktion (Hautwiderstand) lässt sich die Hypothese nicht stützen, die Analyse der Daten zu kognitiven Testung unterstützt die Hypothese. Hieraus ergibt sich die Vermutung, dass auch während Wachphasen bestimmte Inhalte wie beispielsweise das Angstgedächtnis konsolidiert werden, ebenso erscheint die Konsolidierung eines Angstextinktionsgedächtnisses beim Menschen komplexer als möglicherweise in den bisher vorwiegend durchgeführten Tierstudien dargestellt.

Die kognitive Leistung zur emotionalen Erinnerung scheint in der Interventionsgruppe durch Schlaf robuster konsolidiert worden zu sein als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die vorliegenden Effekte kognitive Konsolidierungseffekte sind und keine allgemeinen, physiologischen Effekte.

Zusammenfassend kann bei der vorliegenden Datenlage angenommen werden, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst und es sich hierbei nicht um allgemeine, physiologische Effekte handelt, sondern um kognitive Konsolidierung.

Diskussion der Ergebnisse des Experimentteils „Mittagsschlaf und neurophysiologische Verarbeitung“

Die Ergebnisse der Experimente zur Konsolidierung von emotionalem Gedächtnis zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Testung der kognitiven Leistung. Im Vergleich zur somatischen, nicht willentlich beeinflussbaren physiologischen Reaktion zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Nach Walkers und van der Helms „Sleep to remember, sleep to forget“-Theorie (SRSF) werden durch REM-Schlaf die Inhalte der emotionalen Erinnerung verstärkt, gleichzeitig jedoch die mit den Inhalten verbundene Emotionalität geschwächt (Walker und van der Helm, 2011). Zu erwarten wäre demnach auch ein signifikanter Unterschied in der nicht willentlich beeinflussbaren physiologischen Reaktion (Hautwiderstand). Für eine physiologische Reaktion ist eine ungestörte physiologische Reizverarbeitung Voraussetzung. Diverse Studien untersuchten den Einfluss von Schlaf auf die physiologische Reizverarbeitung (Lee et al., 2003; Morris et al., 1992; Zukerman et al., 2007). Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Schlaf, insbesondere Schlafentzug einen Einfluss auf die physiologische Reizverarbeitung hat. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass vor allem durch Schlafentzug eine verzögerte Reizerfassung, gemessen an der P300-Latenz und eine verminderte Stimulation durch den Reiz (verringerte P300-Amplitude) auftreten. Dies scheint weiterhin Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Stimulusdiskrimination und die Reaktionszeit zu haben (Lee et al., 2003; Morris et al., 1992; Zukerman et al., 2007). Die Ergebnisse beziehen sich vor allem auf die Verarbeitung nicht-emotionaler Stimuli. Bei Probanden mit affektiven Erkrankungen zeigen sich in der Reizverarbeitung ebenfalls signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden Stichprobe (McFarlane et al., 1993; Felmingham et al., 2002; Attias et al., 1996; Kimble et al., 2000; Karl et al., 2006).

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Frage, inwieweit Schlaf einen Einfluss auf die Reizverarbeitung hat und welche Auswirkungen das möglicherweise auf die Ergebnisse dieses Experimentes hat. Weiterhin scheinen emotionale Stimuli ebenfalls die Reizverarbeitung zu beeinflussen und damit eventuell auch die damit im Zusammenhang stehenden Ergebnisse. Von Bedeutung hierfür steht der Zusammenhang von Reizverarbeitung und der Aktivierung und Antwort des autonomen Nervensystems. Die Antwort des autonomen Nervensystems wird mit der Erfassung der Hautwiderstandsdaten gemessen. Im Experimentteil für emotionales Gedächtnis wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung des Hautwiderstandes eine Reaktion auf einen kognitiven

Prozess ist. Unklar bleibt, ob nicht möglicherweise der emotionale Stimulus allein bereits einen Einfluss auf die autonome Antwort hat beziehungsweise die Manipulation mit Schlaf respektive Schlafentzug die Reizverarbeitung auch nicht-emotionaler Stimuli beeinflusst und damit auch möglicherweise eine Auswirkung auf die autonome Reizantwort hat. Zur Klärung dieser möglichen Einflüsse wurde der Experimentteil zur physiologischen Verarbeitung nicht-emotionaler Stimuli dieser Studie angeschlossen. Hieraus ergibt sich eine weitere Hypothese. Sollte Mittagsschlaf die physiologische Verarbeitung nicht-emotionaler Reize beeinflussen, so sind die eventuellen Konsolidierungseffekte des emotionalen Gedächtnisses unabhängig von einer veränderten physiologischen Verarbeitung. Bei Zutreffen der Hypothese wäre demnach eine Veränderung der Hautwiderstandsdaten für emotionale Stimuli möglicherweise auf eine allgemein veränderte Reizverarbeitung, in dem Fall gemessen an nicht-emotionalen Stimuli (Oddball-Paradigma) zurück zu führen. Dies wiederum würde bedeuten, dass ein eventueller Konsolidierungsprozess von Angstgedächtnis beziehungsweise Angstextinktionsgedächtnis keinen Einfluss auf die autonome physiologische Reaktion hätte.

Die vorliegenden Daten zeigen keine signifikanten Veränderungen in der physiologischen Reizverarbeitung nicht-emotionaler Stimuli. Die postulierte Hypothese kann anhand der vorliegenden Daten nicht unterstützt werden. Somit kann angenommen werden, dass Mittagsschlaf keinen Einfluss auf die physiologische Verarbeitung nicht-emotionaler Stimuli hatte. Somit wäre zu erwarten, dass ein Konsolidierungseffekt des emotionalen Gedächtnisses mit einer Veränderung der physiologischen Verarbeitung einher geht.

Die Zusammenschau bisheriger Forschung zeigt jedoch einen Einfluss von Schlaf auf die physiologische Reizverarbeitung von nicht-emotionalen Stimuli (Lee et al., 2003; Morris et al., 1992; Zukerman et al., 2007). Mögliche Ursachen für diese Ergebnisse, die im Gegensatz zu den vorliegenden Daten stehen, ergeben sich eventuell aus den Studiendesigns. Bei den einleitend dargestellten Studien handelt es sich vorwiegend um Messungen, die den Nachtschlaf betreffen. Die Vergleichsgruppe durchlebt eine Nacht Schlafentzug. Außer acht gelassen werden hierbei die physiologischen und emotionalen Stressoren, die durch Schlafentzug entstehen können und ihrerseits wiederum eine Auswirkung auf die Reizverarbeitung haben könnten (Kimble et al., 2010; Felmingham et al., 2013; Davis, 2003; McDermott, 2003; Ferrara et al., 2001). Die Testung in den dargestellten Studien erfolgte meist in den Vormittagsstunden des Folgetages. Es finden sich Hinweise für Tagesschwankungen in der Reizverarbeitungsfähigkeit (Higuchi et al., 2000). Diese scheint in den Morgenstunden besser zu sein und im Verlauf des Tages abzunehmen. Der deutliche Kontrast in der Reizverarbeitung zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe in den zitierten Studien ist möglicherweise durch diese Tagesschwankungen beeinflusst. Der Einfluss von

Schlafentzug auf die zirkadiane Rhythmik wird diskutiert, zusätzliche Tagesschwankungen mit verbesserter Leistung der Interventionsgruppe verstärken möglicherweise den Effekt einer veränderten Reizverarbeitung. Weiterhin scheinen Probanden in der Lage zu sein, kurzfristige Störfaktoren für die Reizverarbeitung bis zu einem gewissen Maß kompensieren zu können (Näätänen und Picton 1987). Diese Berichte angewendet auf die eigenen Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die angesichts anderer Studien erwarteten Ergebnisse nicht reproduziert wurden, möglicherweise auf Grund des Studiendesigns, einer verminderten Anzahl eventueller externer Einflüsse sowie der noch erhaltenen Fähigkeit, geringe Leistungseinschränkungen bis zu einem gewissen Maß kompensieren zu können.

Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse beider Experimenteile

Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse beider Experimenteile angenommen werden, dass die Hypothese, dass Mittagsschlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst, zutrifft. Ebenso trifft die Hypothese zu, dass es sich bei den gemessenen Effekten um kognitive Konsolidierungseffekte und nicht um allgemeine physiologische Effekte handelt. Nicht bestätigt hat sich die Hypothese, dass Mittagsschlaf die physiologische Verarbeitung von nicht-emotionalen Reizen beeinflusst und damit die Konsolidierungseffekte unabhängig von physiologischer Verarbeitung sind.

Die nicht erwarteten Ergebnisse der Hautwiderstandsdaten lassen sich durch mögliche Einflüsse durch die Methodik erklären. Plausibel wäre auch, dass die kognitive Konsolidierung von emotionalem Gedächtnis die Grundvoraussetzung für alle weiteren Reaktionen darstellt, diese jedoch noch anderen Einflüssen unterliegen und daher nicht eindeutige Ergebnisse liefern. Angewendet auf die vorliegenden Ergebnisse scheint es durchaus möglich, dass die Mittagsschlafintervention und der geringe Anteil an REM-Schlaf nicht ausreichend waren, um neben der inhaltlichen emotionalen Erinnerung zusätzlich auch noch die damit verbundene Emotionalität abzuschwächen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Konsolidierung des Angstgedächtnisses keine Unterschiede zwischen den Bedingungen auftreten. Die Konsolidierung scheint unabhängig von Schlaf statt zu finden. Die Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses findet auch unabhängig von Mittagsschlaf statt, allerdings nur für den gelöschten Stimulus. Der Vorteil von Schlaf zeigt sich in der kognitiven Weiterverarbeitung dieser Information. Deutlich wird dies darin, dass die

Interventionsgruppe von der Extinktion gelernt hat und diesen Lerninhalt auf andere Stimuli übertragen kann. Hier unterscheidet sich klar die Interventionsgruppe von der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied in der Emotionalität lässt sich nicht beobachten. Hierzu war die durchgeführte Intervention möglicherweise nicht ausreichend, der Effekt der Emotionalität ist unter Umständen nicht durch einen Schlafzyklus zu verändern. Ein möglicher Beginn dieses Prozesses stellt der signifikante Unterschied in der Subanalyse für die späte Hautwiderstandsreaktion dar, der ein Marker für Konsolidierung auf den Sicherheitsstimulus ist. Nicht signifikant, jedoch ein Trend lässt sich hier auch bei der späten Hautwiderstandsreaktion für gelöschten und nicht-gelöschten Stimulus erkennen. Möglicherweise lässt sich eine Veränderung der späten Hautwiderstandsreaktion mit der beginnenden Reduktion der Emotionalität assoziieren. Plausibel erscheint hierbei auch, dass dies zunächst die späte Reaktion des Sicherheitsstimulus betrifft und nachfolgend eventuell erst die emotional stärker besetzten Stimuli, bevor es möglicherweise zu einer generellen Veränderung des Hautwiderstandes kommt. Dies legt nahe, dass Angst als zentrale Emotion robuster konsolidiert wird und damit besser gegen „vergessen“ geschützt ist als das Gefühl von Sicherheit. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle des Schlafes bei der Regulation des emotionalen Gedächtnisses zu verstehen.

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Einleitung

Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts ergaben sich im Bereich der Schlafforschung die ersten Hinweise, dass eine Schlafnacht nach dem Lernen einen positiven Effekt auf die Erinnerungsleistung hat. Heute ist die These, dass Schlaf eine wichtige Rolle in dem Prozess der Speicherung und Festigung von Gedächtnisinhalten spielt gut belegt.

Unklar bleibt jedoch, welche genauen Abläufe und Prozesse einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung haben. Zum einen wird diskutiert, dass ein ungestörter Ablauf der einzelnen Schlafphasen mit den jeweiligen Anteilsverschiebungen ein entscheidender Faktor für die Gedächtniskonsolidierung zu sein scheint (Diekelmann und Born, 2010). Eng damit ist auch die Schlafdauer assoziiert. So zeigen Studien eine bessere Gedächtnisleistung nach längerer Schlafdauer, was wiederum auf den Wechsel der einzelnen Schlafphasen zurück geführt wird (Diekelmann und Born, 2010). Weiterhin werden die einzelnen Schlafphasen wie beispielsweise Tiefschlaf für die deklarative Gedächtniskonsolidierung und REM-Schlaf für die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte als notwendig und entscheidend diskutiert (Diekelmann und Born, 2010). Diesen Ergebnissen entgegen stehen die Daten einiger Mittagsschlafstudien. Hier wurden beispielsweise trotz geringer Schlafdauer und daraus resultierendem Mangel an mehrfach durchlaufenen Schlafstadien Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung festgestellt (Genzel et al., 2009). Auch Studien zum Entzug einzelner Schlafphasen zeigten trotzdem Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung (Genzel et al., 2012). Mit der technischen Verbesserung der Meßmethoden wie beispielsweise hochauflösendes EEG verdichten sich Hinweise, dass vor allem auch neuronale Mikroaktivitäten wie Schlafspindeln, PGO-Wellen und Delta-Wellen einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung zu haben scheinen (Manz et al., 2013; Datta und O'Malley, 2013; Genzel et al., 2012). Emotionale Gedächtnisinhalte können bewusst erinnert werden. Die kognitive Leistung hängt unter anderem von der Bewertung und der Intensität des zu erinnernden Stimulus ab (Sharot und Phelps, 2004; Anderson und Insel, 2006; Ritchey et al., 2008). Die bewusste Erinnerung an emotionale Inhalte hat auch eine autonome Reaktion wie beispielsweise bei Angst eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur Folge. Diese ist nicht willentlich beeinflussbar und kann beispielsweise Anhand eines veränderten Hautwiderstandes gemessen werden. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode zur Messung von Konsolidierungseffekten des emotionalen Gedächtnisses (Pace-Schott et al., 2009). Die autonome Reaktion auf die Präsentation eines emotionalen Stimulus hängt jedoch auch von der Reizverarbeitung ab. Verschiedene Studien ergaben

Hinweise, dass Schlaf auch die Reizverarbeitung nicht-emotionaler Stimuli beeinflusst (Lee et al., 2003; Zukerman et al., 2007).

Fragestellung

Die Zusammenschau bisheriger Forschungsergebnisse im Bezug auf physiologische Reizverarbeitung und deren Beeinflussung durch Schlaf, sowie der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte ergaben den Impuls zur Durchführung dieser Studie. Wenn Schlaf sowohl die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses beeinflusst als auch die physiologische Reizverarbeitung, so liegt die Frage nahe, ob es sich bei der Abfrage eines Angstextinktionsgedächtnisses anhand einer autonomen Reaktion um echte Konsolidierungseffekte handelt, oder ob es sich hierbei um Resultate einer veränderten physiologischen Wahrnehmung handelt. Dieser Frage wurde in der vorliegenden Studie nachgegangen. Im einzelnen wurden folgende Hypothesen geprüft:

Hypothesen

- 1.) Mittagsschlaf beeinflusst die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses.
- 2.) Dabei handelt es sich um echte kognitive Konsolidierungseffekte und nicht um allgemeine physiologische Effekte.
- 3.) Falls Mittagsschlaf auch die physiologische Verarbeitung von nicht-emotionalen Reizen beeinflusst sind die eventuellen Konsolidierungseffekte nicht mit einer Veränderung der physiologischen Verarbeitung assoziiert.

Methoden

An der Studie nahmen 30 gesunde Personen (15 weiblich / 15 männlich) im Alter von 23,93 ($\pm 2,64$) Jahren teil. Ausschlusskriterien waren Schichtarbeit, Mittagsschlaf häufiger als einmal pro Woche, regelmäßiger Drogen- oder Alkoholkonsum, sowie psychiatrische und somatische Erkrankungen in der Anamnese. Zur Synchronisation möglicher hormoneller Einflüsse auf das Experiment befanden sich alle weiblichen Probandinnen zum Zeitpunkt des Experimentes in der ersten Woche des Menstruationszyklus (Milad et al., 2006). Die Probanden wurden über die Notwendigkeit eines geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus aufgeklärt und gebeten diesen in den sieben Tagen vor dem Experiment mittels Schlaftagebuch zu dokumentieren. Am Tag des Experiments, sowie am Abend zuvor sollte auf Kaffee, Nikotin und Alkohol verzichtet werden. Der Nachtschlaf am Experimenttag

sollte zwei Stunden früher als üblich beendet werden und bis zu Beginn des Versuchs auf weiteren Schlaf verzichtet werden (Pace-Schott et al., 2005). Am Experimenttag erfolgte die Randomisierung in Schlafgruppe und Kontrollgruppe. Die Probanden wurden informiert, ob sie einen 120-minütigen Mittagsschlaf halten oder ob sie einen 90-minütigen unemotionalen Film mit wenig Handlung ansehen. Die Probanden wurden vor Beginn der Experimentreihe testpsychologischen Verfahren unterzogen (BDI, STAI, Big Five, TPQ, SCL-90, D-MEQ, KSS, PSQI). Dies diente zur Erfassung möglicher psychischer Auffälligkeiten beziehungsweise der üblichen Schlafgewohnheiten sowie der aktuellen Müdigkeit.

Das Studiendesign umfasste einen Experimentteil zur Messung der physiologischen Reizverarbeitung und einen Experimentteil zur Erfassung des emotionalen Gedächtnisses. Der Studienablauf erfolgte stets in der gleichen Reihenfolge. Begonnen wurde mit einem aktiven Oddball-Paradigma. Die Standardstimuluspräsentation (1 kHz) lag bei N=540, die Zielstimuluspräsentation (1,4 kHz) lag bei N=60. Die Reihenfolge der Stimuli wurde zufällig gewählt, wobei die Präsentation zweier aufeinanderfolgender Zielstimuli von mindestens zwei Standardstimuli unterbrochen war. Die Probanden wurden gebeten, das Auftreten des Zielstimulus mit einem Tastendruck zu bestätigen. Auf den Experimentteil physiologischer Verarbeitung folgte direkt der Experimentteil zum emotionalen Gedächtnis. Nach einer Habituiierungsphase an das experimentelle Setting erfolgte die Phase der Angstkonditionierung. Hier wurden den Probanden über einen Bildschirm randomisiert drei verschiedene geometrische Symbole (Kreis, Dreieck, Quadrat) je 15-mal als Stimulus präsentiert (Dauer pro Präsentation 4 s). Zwei Stimuli (Dreieck, Kreis) wurden zu 75 % am Ende der jeweiligen Präsentation mit einem Elektroschock (Unkonditionierter Stimulus – UCS) am Unterarm gekoppelt. Bei Präsentation des Sicherheitsstimulus (Quadrat) erfolgte keine Reizapplikation. Im Anschluss wurde eine Extinktion durchgeführt. Der Sicherheitsstimulus und der gelöschte Stimulus (Kreis) wurden je zehnmal ohne UCS präsentiert, wobei der nicht-gelöschte Stimulus (Dreieck) nicht präsentiert wurde. Im Anschluss an die Extinktionsphase erfolgte der Mittagsschlaf beziehungsweise eine Phase ohne Schlaf für die Kontrollgruppe. Direkt danach wurde in einer Wiederabfragephase das emotionale Gedächtnis getestet. Alle drei Stimuli wurden erneut in pseudorandomisierter Reihenfolge je 15-mal präsentiert, eine Darbietung des UCS erfolgte nicht. Angeschlossen hieran folgte erneut der Experimentteil zur physiologischen Verarbeitung. Die Probanden unterzogen sich erneut einem aktiven Oddball-Paradigma, hier wurde lediglich die Stimulusreihenfolge verändert um einen möglichen Lerneffekt auszuschließen.

An Messdaten wurden während der Experimentphase zur physiologischen Verarbeitung mittels hochauflösendem EEG (64-Kanäle) ereigniskorrelierte Potentiale abgeleitet sowie während des Experimentteils zum emotionalen Gedächtnis der Hautwiderstand gemessen. Bei beiden Gruppen erfolgte eine Polysomnographie während der Intervention, die Kontrollgruppe wurde zusätzlich

videoüberwacht und bei den ersten Anzeichen von Schlaf erfolgte die Weckung. Nach Beendigung der Versuchsreihe wurden die Probanden abschließend um eine Einschätzung der Schockwahrscheinlichkeit während des Experimentteils zum emotionalen Gedächtnis anhand einer visuellen Analogskala gebeten. Dies war den Probanden zuvor nicht bekannt.

Kontrollgruppe und Interventionsgruppe unterschieden sich lediglich in der Intervention „Mittagsschlaf“, so dass Unterschiede in den jeweiligen Messergebnissen im Zusammenhang mit einem möglichen Einfluss der Intervention gesehen werden können.

Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Experimentteil zum emotionalen Gedächtnis ergaben für die Analyse der Hautwiderstandsdaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, weder für die Mittelwertanalyse, noch für die sensitivere Analyse der Differenzialwerte. Lediglich die Subanalyse auf frühe („on-set“) beziehungsweise späte Reaktion („off-set“), welche als Marker für differentielle Konditionierung herangezogen wird, ergaben einen signifikanten Unterschied. Dieser ergab sich jedoch nur für den Sicherheitsstimulus. Für den gelöschten und den nicht-gelöschten Stimulus ergaben sich nicht signifikante Trends. Die Analyse der subjektiven Einschätzung über die Schockwahrscheinlichkeit während der Konditionierungsphase und die erwartete Applikation von Schocks während der Extinktions- und Wiederabfrage ergab folgende Ergebnisse. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und zwischen den Stimuli für die Angstkonditionierung. Die Einschätzungen über die Schockhäufigkeit für die Konditionierungsphase waren annähernd richtig. Für den gelöschten Stimulus 68,8% ($\pm 24,6\%$), tatsächlich 75%, für den nicht-gelöschten Stimulus 76,2% ($\pm 20,6\%$), tatsächlich 75% und für den Sicherheitsstimulus 9,7% ($\pm 21,0$), tatsächlich 0%. Ebenfalls unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in ihrer Einschätzung für die Extinktionsphase. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch zwischen den Gruppen über die Zeit für den Sicherheitsstimulus ($t(13,3)=2,42$; $p=0,015$) sowie für den nicht-gelöschten Stimulus ($t(18,9)=1,74$; $p=0,049$). Für den gelöschten Stimulus ergab sich ein Trend, das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht ($t(19,2)=1,58$; $p=0,065$).

Die Ergebnisse für den Experimentteil zur physiologischen Verarbeitung ergaben keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der Stimuluseffekt war signifikant sowohl für die N100-Komponente ($F(1,26)=9,55$; $p<0,001$) als auch für die P300-Komponente ($F(1,26)=76,2$; $p<0,001$). Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit und der Fehlerrate. Insgesamt verlangsamte sich die Reaktionszeit im Verlauf des Experimentes mit zunehmender Stimuluszahl ($F(49,1372)=2,83$, $p<0,001$), hier zeigten sich jedoch auch keine signifikanten Gruppenunterschiede

und auch die Zeit-Wiederholungsrate-Interaktion erwies sich als nicht signifikant ($F(49,1372)=1,52$; $p=0,128$).

Diskussion

In Anbetracht der Fragestellung dieser Arbeit und der genannten Hypothesen lassen sich die Ergebnisse wie folgt interpretieren. Die fehlenden signifikanten Unterschiede in der Analyse der Hautwiderstandsdaten weisen zunächst darauf hin, dass Mittagsschlaf keinen Einfluss auf die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte zu haben scheint. In Anbetracht der Analyse der Daten zur subjektiven Einschätzung kann dies jedoch erneut hinterfragt werden. Für eine subjektive Einschätzung über die Schockwahrscheinlichkeit für die Konditionierungsphase ist eine Erinnerung daran notwendig. Da die Probanden im Vorfeld nicht über diese Aufgabe informiert waren, kann nicht von explizitem Lernen ausgegangen werden. Da die Schockeinschätzung beider Gruppen annähernd genau der tatsächlichen Schockwahrscheinlichkeit entsprach und auch hier keine Gruppenunterschiede erkennbar waren, kann davon ausgegangen werden, dass bei der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe die Konsolidierung eines Angstgedächtnisses stattgefunden hat und diese unabhängig von Schlaf war. Signifikante Unterschiede zeigen sich jedoch für die Erwartete Schockapplikation bei der Wiederabfragephase. Zunächst unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht in ihrer Einschätzung für die Extinktionsphase, so kann davon ausgegangen werden, dass die Extinktion erfolgreich war und alle Probanden eine Art „Sicherheit“ für den gelöschten Stimulus erworben haben, also ein Angstextinktionsgedächtnis. Auch hier findet sich kein Unterschied zur Wiederabfrage für den gelöschten Stimulus. Auch hier scheint eine Konsolidierung des Angstextinktionsgedächtnisses in beiden Gruppen für den gelöschten Stimulus stattgefunden zu haben. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigt jedoch die Anwendung des Angstextinktionsgedächtnisses. Schlaf scheint eine Art „Generalisierung“ der gelernten Sicherheit zu bewirken, dies widerspiegelt sich in der signifikant unterschiedlichen Einschätzung für die Schockwahrscheinlichkeit des Sicherheitsstimulus und des nicht-gelöschten Stimulus. Nur durch Schlaf kann zuvor erlerntes Wissen auf ähnliche Inhalte abstrahiert werden. Somit beeinflusst Schlaf die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses. Hierbei handelt es sich um echte kognitive Konsolidierungsprozesse und nicht um allgemeine physiologische Effekte. Dies lässt sich anhand der Erfragung der kognitiven Leistung durch subjektive Einschätzung und die fehlenden signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Hautwiderstandsdaten belegen. Im Vergleich zu anderen Studien, die Hautwiderstandsmessungen als Marker für autonome Reaktion auf Emotionen wie beispielsweise Angst heranziehen, widersprechen die vorliegenden Ergebnisse früheren Berichten, die auch hier eine Veränderung durch Schlaf erwarten ließen. Die unterschiedliche Datenlage kann

möglicherweise auf Schwächen bei der Intervention zurückgeführt werden. So ist der Anteil an REM-Schlaf, der für die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte notwendig zu sein scheint in der Interventionsgruppe sehr gering. Weiterhin könnte die ungestörte Abfolge mehrerer Schlafzyklen für einen optimalen Konsolidierungsprozess notwendig sein (Diekelmann und Born, 2010). Genzel und Kollegen zeigten jedoch in ihrer Mittagsschlafstudie, dass auch eine kürzere Schlafzeit und geringe Anteile an REM-Schlaf einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung haben können (Genzel et al., 2012). Ebenfalls zeigten sich deutliche hormonelle Einflüsse. Diese werden vor allem im Zusammenhang mit dem Auftreten von neuronaler Mikroaktivität, den Schlafspindeln gesehen. Die Datenauswertung dieser Studie umfasst keine Analyse der Mikroaktivität. Weiterhin wurde zwar auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse geachtet, die Messung fand jedoch nicht in der scheinbar für die Gedächtniskonsolidierung optimalen Phase statt. Die Ergebnisse sind mit der These von Walker und van der Helm, „sleep to remember, sleep to forget“ vereinbar. So scheint die kognitive Erinnerungsleistung und eine damit verbundene Übertragung auf ähnliche Inhalte eventuell bevorzugt konsolidiert zu werden und sich scheinbar eine Reduktion der Emotionalität, welche sich in den Hautwiderstandsdaten widerspiegelt, möglicherweise erst nachgeordnet oder bei längerer Schlafdauer einzustellen. Ungeklärt bleibt bisher jedoch die Frage, inwieweit Schlaf die physiologische Reizverarbeitung beeinflusst und welche Auswirkung dies auf die Reizverarbeitung emotionaler Stimuli und einer eventuellen autonomen Reaktion hat. Sollte Mittagsschlaf auch die physiologische Verarbeitung nicht-emotionaler Reize beeinflussen, so sind die eventuellen Konsolidierungseffekte nicht mit einer Veränderung der physiologischen Verarbeitung assoziiert. Die vorliegenden Daten des Experimentteils zur physiologischen Verarbeitung ergeben keinen Hinweis auf eine Beeinflussung durch Mittagsschlaf auf die physiologische Verarbeitung nicht emotionaler Reize. So kann davon ausgegangen werden, dass die Reizwahrnehmung (geometrische Symbole) bei der Wiederabfragephase während des Experimentteils zum emotionalen Gedächtnis in beiden Gruppen vergleichbar war. Somit könnte eine Veränderung der Hautwiderstandsdaten als Ausdruck von physiologischer Verarbeitung nicht auf eine Veränderung in der Reizverarbeitung zurückgeführt werden, sondern wäre ein Effekt der Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses und damit auch mit einem Konsolidierungseffekt assoziiert. Die Hypothese, dass Konsolidierungseffekte nicht mit einer Veränderung der physiologischen Verarbeitung assoziiert sind, wird durch die eigenen Ergebnisse nicht unterstützt.

Klinische Relevanz

Schlafstörungen finden sich als häufiges Symptom bei einer Vielzahl psychischer Erkrankungen, ebenso Gedächtnis-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, die je nach Ausprägung eine

massive Einschränkung der Alltagsfähigkeit und der Lebensqualität darstellen. Schlaf scheint demnach möglicherweise ein wichtiger Einflussfaktor für die Entstehung beziehungsweise Aufrechterhaltung psychischer Erkrankungen zu sein. Bei psychischen Erkrankungen ist häufig die Affektregulation beziehungsweise die Affektwahrnehmung verändert. Beispielsweise bei Depression, Angsterkrankungen sowie posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS). Therapeutische Ansätze dieser Erkrankungen umfassen neben medikamentöser Therapie auch psychotherapeutische Interventionen. Dies kann beispielsweise Angstexpositionsverfahren beziehungsweise die Exposition mit traumarelevanten Triggerfaktoren beinhalten. Hierbei stellt die Funktionsfähigkeit des Gedächtnisses eine wichtige Voraussetzung dar. Beispielsweise bei der Angstexposition setzt sich der Patient angstausslösenden Situationen aus und erfährt mit der Zeit eine Habituation einhergehend mit einer Verringerung der autonomen Stressantwort auf den angstausslösenden Reiz. Dieser Vorgang ist vergleichbar mit der Entstehung eines Extinktionsgedächtnisses, da vermutete angstausslösende Befürchtungen nicht eintreffen. Die zuvor angstausslösenden Situationen, gespeichert im Angstgedächtnis werden durch die Bildung eines Angstextinktionsgedächtnis als weniger belastend und mit geringerer Emotionalität erlebt. Hierzu notwendig ist die Gedächtniskonsolidierung von emotionalen Gedächtnisinhalten. Wenn Schlaf die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst, sowohl das deklarative als auch das non-deklarative Gedächtnis, scheint sich hier ein wichtiger Einflussfaktor nicht nur für die Entstehung, sondern auch für die Aufrechterhaltung psychischer Erkrankungen zu finden. In dieser Studie wurde im experimentellen Rahmen der Einfluss von Schlaf auf das Angstgedächtnis sowie das Angstextinktionsgedächtnis getestet. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, analog zu ähnlichen Studien, dass gesunder Schlaf ein wichtiger Einflussfaktor bei der Gedächtniskonsolidierung zu sein scheint. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit auf gesunden erholsamen Schlaf zu achten um die Entstehung psychischer Krankheiten zu verringern. Ebenso scheint sich der gesunde erholsame Schlaf supportiv beispielsweise auf psychotherapeutische Interventionen auszuwirken, beziehungsweise Schlafstörungen den therapeutischen Erfolg zu verzögern, zu schmälern oder gar zur Aufrechterhaltung von psychischen Erkrankungen beizutragen. Weiterhin könnten schlafbezogene therapeutische Interventionen neue Ansätze für die Behandlung psychischer Erkrankungen darstellen.

Literaturverzeichnis

Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R. and Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learning & Memory* , 4: 291-300.

Aeschbach, D., Cutler, A. J. Y Ronda, J. M. (2008). A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in preceptual learning. *J. Neurosci.* , 28; 2766-2772.

Akerstedt, T. and Gillberg, M. (1990). *Subjective and objective sleepiness in the active individual*. Int J Neurosci. 52: 29 -37

Anderson, A. K., Yamaguchi, Y., Grabski, W. and Lacka, D. (2006). Emotional memories are not all created equal: Evidence for selective memory enhancement. *Learning & Memory* , 13: 711-718.

Anderson, K. C. and Insel, T. R.. (2006). The promise of extinction research for the prevention and treatment of anxiety disorders. *Biol Psychiatry* , 60; 319 - 321 CrossRev Medline.

Andersson, J. L.; Onoe, H.; Hetta, J. et al.. (1998). Brain networks affected by synchronized sleep visualized by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* , 18, 701-715.

Aserinsky, E., Kleitman, N. (1953 / 2003). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenoma during sleep. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* , 15(4): 454-455.

Assosiation, American Sleep Disorders (1992). EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorder Atlas Task Rorce of the American Sleep Disorders Assosiation. *Sleep* , 15: 173-184.

Atienza, M. and Cantero, J. L. (2008). Modulatory effects of emotion and sleep on recollection and familiarity. *Journal of Sleep Research* , 17: 285-294.

Aton, S. J., Seibt, J., Dumoulin, M. et al (2009). Mechanisms of sleep-dependent consolidation of cortical plasticity. *Neuron* , 61; 454-466.

- Attias, J., Bleich, A., Furman, V., Zinger, Y. (1996). Event-related potentials in Posttraumatic Stress Disorder of combat origin. *Biological Psychiatry* , 40; 373 - 381.
- Axmacher, N., Helmstaedter, C., Elger, C. E. & Feli, J. (2008). Enhancement of neocortical-medial temporal EEG correlations during non-REM sleep. *Neural Plast.* , 2008; e563028.
- Barad, M., Gean, P. W., Lutz, B. (2006). The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry* , 60; 322 - 328.
- Barad, M. (2005). Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise. *Curr Opin Neurobiol* , 15; 710 - 715.
- Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ericson, C., Spencer, R. M. C. (2012). Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep. *J Neurosci.* 32:1035-1042
- Barbeau, A. (1978). Emerging treatments: Replacement therapy with choline or lecithin in neurological diseases. *Can J Neurol Sci* , 5: 157–160.
- Barrett, T. R. & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J. Exp. Psychol.* , 93; 321-327.
- Barry, R. J.; Rushby, J. A.; Smith, J. L.; Clarke, A. R.; Croft, R. J.; Wallace, M. J. (October 2007). Brain dynamics in the active vs. passive oddball task exploration of narrow-band EEG phase effects. *Clin. Neurophysiology* , S. 2234 - 2247.
- Baumann, S., Meyer, M., Jäncke, L. (2008). Enhancement of auditory-evoked potentials in musicians reflects an influence of expertise but not selective attention. *J Cogn Neurosci* , 20(12): 2238-2249.
- Bazhenov, M., Tomofeev, I., Steriade, M. & Sejnowski, T. J. (2002). Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated states. *J. Neurosci.* , 22; 8691-8704.
- Beck, A. T.; and Steer, R. A. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory: II. *Psychological Corporation 2nd Edition*, San Antonio, Texas USA
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkrank* , 87: 527-570.
- Berger, R. J. and Philips N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.* , 69: 65-73.
- Birnbaumer, N., Schmidt, R. F. (2005). *Biologische Psychologie 6. vollständig überarbeitete und ergänzte Auflage*. Berlin: Springer.
- Birnbaumer, N. und Schmid, R. (2006). *Biologische Psychologie, Seite 481*. Heidelberg: Springer-Medizin Verlag.
- Borbély, A. A. (1984). *Das Geheimnis des Schlafs - Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung*. Stuttgart: Deutsche Verlags-Anstalt GmbH.
- Born, J. & Gais, S. (2000). REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav. Brain Sci.* , 23; 912-913.
- Born, J., Rasch, B. & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist* , 12; 410-424.

- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Cocoran, K. A. , Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: behavioral and biological mechanisms. *Biol Psychiatry*, 60: 352 – 360
CrossRef Medline
- Bradley, M. M., Greenwald, M. K., Petry, M. C. and Lang, P. J. (1992). Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* , 18: 379-390.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J. et al (1998). Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye-movement sleep. *Science* , 279: 91.95.
- Braun, A. R, Balkin, T. J., Wesensten, N. J. et al (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep wake cycle. *Brain* , 120: 1173-1197.
- Buchanan, T. W. and Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* , 26: 307-317.
- Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Wu, J. and Bunney, W. E. (2001). Positron emission tomography with deoxyglucose F-18 imaging of sleep. *Neuropharmacology* , 25: 50-56.
- Buyse, D. J., Reynolds C. F. 3rd, Monte, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice an research. *Psychiatry Res.*, 28(2); 193 - 213
- Buyse, D. J. (2004). Insomnia, depression and aging: Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics* , 59(2): 47-51.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* , 33: 325-340.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience* , 31; 551-570.
- Cahill, L., and Alkire, M. T. (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning & Memory* , 79: 194-198.
- Cahill, L. B. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* , 377(6547): 295-296.
- Cahill, L., Gorski, L. and Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory* , 10: 270-274.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D. et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* , 93: 8016-8021.
- Cahill, L., Haier, R. J., et al. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Neurobiol. Learn. Mem.* , 75 (1); 1-9.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M. and McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* , 371(6499): 702-704.

- Cahill, L., Uncapher, M., et al. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn. Mem.* , 11 (3); 261-266.
- Callaway, E. (1983). The pharmacology of human information processing. *Psychophysiology* , 20: 359–370.
- Canli, T., Desmond, J. E., et al. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 99 (16); 10789-10794.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J. D. and Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience* , 20(19): RC99.
- Cantero, J. L., Atienza, M. Stickgold, R. et al (2003). Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *J. Neurosci.* , 23; 10897-10903.
- Cartwright, R., Luten, A., Young, M., Mercer, P. and Bears, M. (1998). Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: a study of normal volunteers. *Psychiatry Res.* , 81: 1-8.
- Chhatwal, J. P., Stanek-Rattiner, L., Davis, M. et al (2006). Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction. *Nat Neuroscience* , 9; 870 - 872.
- Christianson, S. A. (1992). Emotional stress and eyewitness memory: A critical review. *Psychological Bulletin* , 112: 284-309.
- Colrain, I. M., Campbell, K. B. (2007). The Use of Evoked Potentials in Sleep Research. *Sleep Med Rev.* , 11(4): 277-293.
- Conway, M. A., Anderson, S. J., Larsen, S. F., Donnelly, C. M., McDaniel, M. A., McClelland, A. G., et al. (1994). The formation of flashbulb memories. *Memory & Cognition* , 22: 326-343.
- Corcoran, K. A. and Maren S.(2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fearmemory after extinction. *J Neurosci* , 21; 1720 - 1726.
- Corcoran, K. A., Desmond, T. J., Frey, K. A., Maren, S.(2005). Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *J Neurosci* , 25; 8978 - 8987.
- Coulson, S., King, J. W. and Kutas, M.. (1998). Expect the Unexpected: Event-related Brain Response to Morphosyntactic Violations. *Language and Cognitive Processes* , 13(1): 21-58.
- Critchley, H. D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *Int J Psychophysiol.* , 73(2); 88-94.
- Cukor, J., Olden, M., Lee, F., Difede, J.. (2010). Evidence-based treatments for PTSD, new directions, and special challenges. *Ann NY Acad Sci* 1208 , 82 - 89 CrossRef Medline.
- Danker-Hopfe, H. Anderer, P., Zeitlhofer, J. Boeck, M., Dorn, H., Gruber, G., Helms, K. Loretz, E., Moser, D., Parapatics, S., Saletu, B., Schmidt, A. and Dorffner, G. (2009). Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *J Sleep Res* , 18: 74-84.

- Datta, S. (2006). Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep Biol Rhythms* , 4; 16 - 26 CrossRef.
- Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* , 20; 8607 - 8613 Medline.
- Datta, S., Li, G., Auerbach, S.. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Eur J Neurosci* , 27; 1876 - 1892 Cross Ref Medline.
- Datta, S., Siwek, D. F., Patterson, E. H., Cipolloni, P. B.. (1998). Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse* , 30; 409 - 423 CrossRef Medline.
- Datta, S., O'Malley, M. W. (2013). Fear extinction memory consolidation requires potentiation of pontine-wave activity during REM Sleep. *J Neurosci* , 33(10); 4561 - 4569.
- Datta, S. (2010). Sleep: learning and memory. In *Encyclopedia of behavioral neuroscience Vol. 3* (S. 218 - 226). New York: Elsevier.
- Davis, C. J., Harding, J. W. and Wright, J. W. (2003). REM sleep deprivation-induced deficits in the latency-to-peak induction and maintenance of long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus. *Brain Research* , 973: 293-297.
- DeGennaro, L. & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med. Rev.* , 7; 423-440.
- Derogatis, L. R.; Rickels, K.; Rock, A. F. (1976). *The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale*. Br. J Psychiatry. 128: 280 - 289
- Destexhe, A. Hughes, S. W., Rudolph, M. & Crunelli, V. (2007). Are corticothalamic "up" states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci.* , 30; 334-342.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* , 11; 114-126.
- Diekelmann, S., Büchel, C., Born, J., Rasch, B. (2011). Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat. Neurosci.*, 14:381-386
- Dierks, T., Frölich, L., Ihl, R., Maurer, R. (1994). Event related potentials and psychopharmacology. Cholinergic innervation of P300. *Pharmacopsychiatry* , 27: 72-74.
- Dolcos, F., LaBar, K. S. and Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* , 42: 855-863.
- Dolcos, F., LaBar, K. S. and Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: Role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* , 102: 2626-2631.
- Domino, E. F., French, J., Pohorecki, R., Galus, C.F., Pandit, S. K. (1989). Further observations on the effects of subhypnotic doses of midazolam in normal volunteers. *Psychopharmacol Bull* , 25: 460-465.

- Donchin, E., Karis, D., Bashore, T., Coles, M., Gratton, G.. (1986). Cognitive psychophysiology and human information processing. In M. D. Coles, *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications* (S. 244-267). New York: The Guilford Press.
- Donchin, E. (1981). Surprise! ...Surprise? *Psychophysiology* , 18: 493-513.
- Dresler, M. (2007). Traum und Schlaf - Neurobiologische Grundlagen. In M. Dresler, *Wissenschaft an den Grenzen des Verstandes. Beiträge aus den Natur- und Lebenswissenschaften* (S. 177-191). Stuttgart: Hirzel Verlag.
- Drosopoulos, S., Schulze, C., Fischer, S. & Born, J. (2007). Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J. Exp. Psychol. Gen.* , 136; 169-183.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.* , 55; 51-86.
- Euston, D. R., Tatsuno, M. & McNaughton, B. L. (2007). Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science* , 318; 1147-1150.
- Felmingham, K. L., Rennie, C., Gordon, E., Bryant, R. A. (2012). Autonomic and cortical reactivity in acute and chronic posttraumatic stress. *Biological Research* , 90; 224 - 227.
- Felmingham, K. L., Bryant, R. A., Kendall, C., Gordon, E. (2002). Event-related potential dysfunction in posttraumatic stress disorder: the role of numbing. *Psychiatry Research* , 109; 171 - 179.
- Ferry, B., Roozendaal, B., et al.. (1999a). Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoreceptors. *J. Neurosci.* , 19 (12); 5119-5123.
- Ferry, B., Roozendaal, B., et al. (1999b). Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage. *Eur. J. Pharmacol.* , 372(1); 9-16.
- Fischer, S. & Born, J. (2009). Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* , 35; 1586-1593.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L. & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 99; 11987-11991.
- Fogel, S. M., Smith, C. T. & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav. Brain Res.* , 180; 48-61.
- Ford, J. M., Sullivan, E. V., Marsh, L., White, P. M., Lim, K. O., Pfefferbaum, A. (1994). The relationship between P300 amplitude and regional grey matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 90: 214–228.
- Foster, D. J. & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioral sequences in hippocampal place cells during the awake state . *Nature* , 440; 680-683.
- Foster, H. H. (1901). The necessity for new standpoint in sleep theories. *Am. J. Psychol.* , 12: 145-177.

- Frank, M. G., Issa, N. P. & Stryker, M. P. (2001). Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron* , 30; 275-287.
- Frank, M. G. (2006). The mystery of sleep function: current perspectives and future directions. *Rev Neurosci.* 17(4): 375 - 392
- Frankland, P. W. & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Rev. Neurosci.* , 6; 119-130.
- Frodil-Bauch, T., Bottlender, R. and Hegerl, U. (1999). Neurochemical Substrates and Neuroanatomical Generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology* , 40: 86-94.
- Fu, J., Li, P., Ouyang, X. et al. (2007). Rapid Eye Movement Sleep Deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience* , 144; 1186 - 1192.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M. et al. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 104; 18778-18783.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K. & Born, J.. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.* , 22; 6830-6834.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neurosci.* , 3; 1335-1339.
- Gais, S., Rasch, B., Wagner, U. & Born, J. (2008). Visual-procedural memory consolidation during sleep blocked by glutamatergic receptor antagonists. *J. Neurosci.* , 28; 5513-5518.
- Genzel, L., Dresler, M., Wehrle, R., Grözing, M., Steiger, A. (2009). Slow Wave Sleep and REM Sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep*, 32 (3): 302-310
- Genzel, L., Kiefer, T., Renner, L., Wehrle, R., Kluge, M., Grözing, M., Steiger, A., Dresler, M. (2012). Sex and modulatory menstrual cycle effects on sleep related memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (7): 987-998
- Ghashghaei, H. T. and Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: Interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience* , 115; 1261 - 1279.
- Gillberg, M. and Akerstedt, T. (1982). Body temperature and sleep at different times of day. *Sleep* , 5: 378-388.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montangese, P. et al. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.* , 69; 157-166.
- Göder, R., Nissen, C., Rasch, B. (2014). Schlaf, Lernen und Gedächtnis: Relevanz für Psychiatrie und Psychotherapie. *Nervenarzt*, 85:50-56
- Goldberg, L. R. (1990). *An alternative description of personality: The Big Five factor structure*. Journal of Personality and Social Psychology, 59: 1216 – 1229 doi
- Griefahn, B.; Künemund, C.; Bröde, P.; et al. (2001). Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Österberg. *Somnologie*, 5: 71 - 80

- Grieser, C. (1972). *The adaptive function of stage REM sleep: The effect of dreaming on the recall of threatening stimuli*. Boston, Massachusetts: PhD Thesis, Boston University.
- Halgren, E., Squires, N. K., Wilson, C. L., Rohrbaugh, J. W., Babb, T. L., Crandall, P. H.. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* , 210: 803-805.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T. and Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience* , 2: 289-293.
- Hammond, E.J., Meador, K.J., Aung-Din, R., Wilder, B.J.. (1987). Cholinergic modulation of human P3 event related potentials. *Neurology* , 37: 346–350.
- Harrison, Y. and Horne, J. A. (2000). Sleep loss and temporal memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53: 271-279.
- Harsh, J., Voss, U., Hull, J. et al. (1994). ERP and behavioral changes during the wake/sleep transition. *Psychophysiology* , 31(3): 244-252.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons.
- Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. & Bloch, V. (1995). Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav. Brain Res.* , 69; 125-135.
- Heuer, F. and Reisberg, D.. (1990). Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Memory & Cognition* , 18: 496-506.
- Higuchi, S., Liu, Y., Yuasa, T., Motohashi, Y. (2000). Diurnal variation in the P300 component of human cognitive event-related potential. *Chronobiol Int.* , 17(5): 669-678.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F. and Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav. Brain Sci.* , 23: 793-842.
- Holland, P. C. and Bouton, M. E. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Curr Opin Neurobiol* , 9; 195 - 202.
- Horne, J. A. & McGrath, M. J. (1984). The consolidation hypothesis for REM sleep function stress and other confounding factors - a review. *Biol. Psychol.* , 18; 165-184.
- Horne, J. (1988). *Why we sleep: the functions of sleep in humans and other mammals*. London: Oxford University Press.
- Hu, P., Stylos-Allen, M. and Walker, M. P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotionally arousing declarative memory. *Psychological Science* , 17: 891-898.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature* , 430; 78-81.

- Hugues, S., Deschaux, O., Garcia, R.. (2004). Postextinction infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into the medial prefrontal cortex impairs memory of the extinction of conditioned fear. *Learn Mem* , 11; 540 - 543.
- Iber, C. Ancoli-Israel, S., Chesson Jr, A. L. and Quan, S. F. (2007). *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen (1. Edition)*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Intorini-Collison, I. B., Dalmaz, C. and McGaugh, J. L. (1996). Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiology of Learning and Memory* , 65: 57-64.
- Javitt, D. C., Schroeder, C. E., Steinschneider, M., Arezzo, J. C., Ritter, W., Vaughan Jr, H.G. (1995). Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: Implications for the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* , 44: 161–175.
- Jenkins, J. G. & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep an waking. *Am. J. Psychol.* , 35, 605-612.
- Ji, D. & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neurosci.* , 10; 100-107.
- Johnson Jr, R. (1989). Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: A normative study. *Psychophysiology* , 26: 651–667.
- Jones, M. W. and Wilson, M. A. (2005). Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biology* , 3(12): e402.
- Kajimura, N., Uchiyama, M., Takayama, Y. et al. (1999). Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* , 19; 10065-10073.
- Karashima, A., Nakao, M., Honda, K. et al. (2004). Theta wave amplitude and frequency are differentially correlated with pontine waves and rapid eye movement during REM sleep in rats. *Neurosci Res* , 50; 283 - 289 Cross Ref Medline.
- Karl, A., Malta, L. S., Maercker, A.. (2006). Meta-analytic review of event-related potential studies in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychology* , 71 (2); 123 - 147.
- Karlsson, M. P. & Frank, L. M. (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nature Neurosci.* , 12; 913-918.
- Katayama, J., Polich, J. (1998). Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology* , 35: 23-33.
- Kensinger, E. A. and Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & Cognition* , 21: 1169-1180.
- Kensinger, E. A. and Corkin, S. (2004). Two routes to emotional memory: Distinct neural processes for valence and arousal. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* , 101: 3310-3315.

- Kimble, M. O., Fleming, K., Bandy, C., Zambetti, A.. (2010). Attention to novel and target stimuli in trauma survivors. *Psychiatry Research* , 178 (3); 501 - 506.
- Kimble, M., Kaloupek, D., Kaufman, M., Deldin, P.. (2000). Stimulus novelty differentially affects attentional allocation in PTSD. *Biological Psychiatry* , 47; 880 - 890.
- King, C., Henze, D. A., Leinekugel, X. & Buzsaki, G. (1999). Hebbian modification of a hippocampal population pattern in the rat. *J. Physiol.* , 521; 159-167.
- Kleinsmith, L. J. and Kaplan, S. (1963). Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *Journal of Experimental Psychology* , 65: 190-193.
- Koella, W. P. (1988). *Die Physiologie des Schlafs. Eine Einführung*. Stuttgart: Fischer.
- Kohlschütter, E. (1863). Messungen zur Festigkeit des Schlafes. *Z Rat Med* , 17: 209-253.
- Korman, M. P., Doyon, J., Doljansky, J. et al (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neurosci.* , 10; 1206-1213.
- Kuriyama, K., Stickgold, R. & Walker, M. P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn. Mem.* , 11; 705-713.
- Kutas, M., McCarthy, G., Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation. *Science* , 197: 792-795.
- Kvaal, K.; Ulstein, I.; Nordhus, H. and Engedal (2005). The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Intern. Journal of Geriatric Psy.* 9 (7); 629 - 634
- LaBar, K. S. and Phelps, E. A. (1998). Arousal-mediated memory consolidation: Role of the medial temporal lobe in humans. *Psychological Science* , 9: 490-493.
- LaBar, K. S. and Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience* , 7(1): 54-64.
- Lahl, O., Wispel, C., Wiligens, B. & Pietrowsky, R. (2008). An ultra-short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J. Sleep Res.* , 17; 3-10.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M. and Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral and behavioral reactions. *Psychophysiology* , 30: 261-273.
- Lansink, C. S., Goltstein, P. M., Lankelma, J. V. et al (2008). Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. *J. Neurosci.* , 28; 6372-6382.
- Lavie, P. (2001). Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N Engl J Med* , 345; 1825 - 1832
Cross Ref Medline.
- Lee, H. J., Kim, L., Kim, Y. K. et al. (2004). Auditory event-related potentials and psychological changes during sleep deprivation. *Neuropsychobiology* , 50(1): 1-5.
- Lee, H. J., Kim, L., Suh, K. Y. (2003). Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci.* , 57(5): 490-496.

- Levonian, E. (1972). Retention over time in relation to arousal during learning: An explanation of discrepant results. *Acta Psychologica* , 36; 290-321.
- Lindin, M.; Zurrón, M.; Díaz, F. (April 2004). Changes in P300 amplitude during an acribe standard auditory oddball task. *Biol. Psychol.* , S. 153 - 167.
- Loomis, A. L., Harvey, E. W., Hobart, G. (1973). Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* , 21: 127-144.
- Louie, K. & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* , 29; 145-156.
- Luczak, A., Bartho, P., Marguet, S. L., Buszaki, G. & Harris, K. D. (2007). Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* , 104; 347-352.
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B. (1987). A brief tutorial on the implications of volume conduction for the interpretation of the EEG. *Int J Psychophysiol* , 1: 81-89.
- Maheu, F. S., Joobar, R., et al. (2004). Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behav. Neurosci.* , 118(2); 420-428.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P. et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neurosci.* , 3; 831-836.
- Maquet, P., Péters, J., Aerts, J. et al. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid eye-movement sleep and dreaming. *Nature* , 383: 163-166.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G. et al.. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J. Neurosci.* , 17: 2807-2812.
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J. Sleep Res.* , 9: 207-231.
- Maquet, P. (1995). Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behav. Brain Res.* , 69: 75-83.
- Marcus, C. L. (2008). Concerns regarding the pediatric component of the AAS; clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* , 4: 607.
- Maren S. and Quirk, G. J.. (2004). Neuronal signaling of fear memory. *Nat Rev Neuosci* , 5; 844 - 852.
- Maren, S. (2007). Neuroscience. The threatened brain. *Science*, 317: 1043 – 1044 CrossRef Medline
- Marks, I.; Lovell, K.; Noshirvani, H.; Livanou, M.; Thrasher, S. (1998). Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and / or cognitive restructuring – A controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 55: 317 - 325
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci* , 262; 23-81.

- Marshall, L. & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.* , 11; 442-450.
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J. et al. (2011). Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS One*, 6:e16905
- McCarley, R. W., Faux, S. F., Shenton, M., LeMay, M., Cane, M., Ballinger, R., Duffy, F. H. (1989). CT abnormalities in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* , 46: 698–708.
- McCarley, R. W., Faux, S. F., Shenton, M. E., Nestor, P. G., Adams, J. (1991). Event-related potentials in schizophrenia: Their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res* , 4: 209–231.
- McCarthy, G., Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* , 211: 77-80.
- McCarthy, G., Wood, C. C. (1989). Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* , 39: 331-337.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L. & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the success and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* , 102; 419-457.
- McDermott, C. M., LaHoste, G. J., Chen, C., Musto, A., Bazan, N. G. and Magee, J. C. (2003). Sleep deprivation causes behavioral, synaptic and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* , 23: 9687-9695.
- McDonald, A. J. (1991). Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience* , 44; 1 - 14.
- McFarlane, A. C., Weber, D. L., Clark, C. R. (1993). Abnormal stimulus processing in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* , 34; 311 - 320.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* , 27: 1-28.
- McIntyre, C. K., Power, A. E., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , 985; 273-293.
- Meador, K. J., Loring, D.W., Adams, R. J., Platel, B.R., Davis, H.C., Hammond, E.J. (1987). Central cholinergic systems and the auditory P3 evoked potential. *Int J Neurosci* , 33: 199–205.
- Mednick, S., Nakayama, K. & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature Neurosci.* , 6; 697-698.
- Mellman, T. A., Pigeon, W. R., Nowell, P. D., Nolan, B. (2007). Relationships between REM sleep findings and PTSD symptoms during the early aftermath of trauma. *J Trauma Stress* , 20; 893 - 901.
- Menz, M. M., Rihm, J. S., Salari, N. et al. (2013). The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *NeuroImage* , 75; 87 - 96.

- Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P. et al. (2006). Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav. Neurosci* , 120(6): 1196-1203.
- Milad, M. R. and Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* , 420; 70 - 74.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* , 62: 446-454.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source density method and application in cat cerebral cortex. Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* , 65: 37–99.
- Mohs, R. C., Davies, K. L. (1985). Interaction of choline and scopolamine in human memory. *Life Sci* , 37: 193–197.
- Morgan, M. A. and LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of the dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats . *Behav Neurosci* , 109; 681 - 688.
- Morris, A. M., So, Y., Lee, K. A., Lash, A. A., Becker, C. E. (1992). P300 event-related potential. The effects of sleep deprivation. *J Occup Med.* , 34(12): 1143-1152.
- Morris, G. O., Williams, H. L. and Lubin, A. (1960). Misperception and disorientation during sleep. *Archives of General Psychiatry* , 2: 247-254.
- Müller, G. E. und Pilzecker, A. (1990). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol.* , 1: 1-300.
- Myers, K. M. et al. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* , 36; 567 - 584.
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J. & Buzsaki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J. Neurosci.* , 19; 9497-9507.
- Nader, R. & Smith, C. (2003). A role for stage 2 sleep in memory processing. In P. S. Maquet, *Sleep and brain plasticity* (S. 87-98). New York: Oxford University Press.
- Näätänen, R. and Picton, T. (1987). The N1 wave in human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24 (4): 375 - 425
- Ngo, H. V. V., Martinez, T., Born, J., Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78:545-553
- Nielsen, T. A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: 'covert' REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav. Brain Sci.* , 23: 852-866.
- Nishida, M. & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS ONE* , 2; e341.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., Walker, M. P. (2009). REM sleep prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex* , 19 (5); 1158 - 1166.

- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L. and Walker, M. P.. (2009). Prefrontal theta during REM sleep enhances emotional memory. *Cerebral Cortex* , 19 (5): 1158-1166.
- Nofzinger, E. A., Nichols, T. E., Meltzer, C. C. et al. (1999). Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: preliminary analysis of F-18 FDG PET studies. *Psychiatry Res.* , 91: 59-78.
- Nofzinger, E. A., Price, J. C., Meltzer, C. C. et al. (2000). Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiatrie Res.* , 98; 71-91.
- O'Carroll, R. E., Drysdale, E., et al. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* , 29 (5); 1083-1088.
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology* , General 129: 242-261.
- Okada, Y. C., Kaufman, L., Williamsen, S. J. (1983). The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 55: 417-426.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N.B., Macklin, M. L., Peri, T., Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol.* , 109: 290-298.
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Shalev, A. Y., Pitman, R. K. (1995). Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol.* , 104: 75-82.
- Oswald, I. (1989). Sleep als restorative process: human clues. *Prog. Brain Res.* , 53: 279-288.
- Pace-Schott, E. F., Milad, M. R., Orr, S. P., Rauch, S. L., Stickgold, R. and Pitman, R. K. (2009). Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep* , 32(1): 19-26.
- Pace-Schott, E. F., Stickgold, R., Muzur, A. et al. (2005). Sleep quality deteriorates over a binge abstinence cycle in chronic smoked cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)* , 179: 873-883.
- Pace-Schott, E. F. and Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics cellular physiology and subcortical networks. *Nature Rev. Neurosci.* , 3: 591-605.
- Paller, K. A., McCarthy, G., Roessler, E., Allison, T., Wood, C. C. (1992). Potentials evoked in human and monkey medial temporal lobe during auditory and visual oddball paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 84: 269-279.
- Paller, K., McCarthy, G., Wood, C. (1988a). ERPs predictive of subsequent recall and recognition performance. *Biol. Psychol.* , 26: 269-276.
- Pantev, C., Wollbrink, A., Roberts, L. E., Engelein, A., Lütkenhöner, B. (1999). Short-term plasticity of the human auditory cortex. *Brain Res* , 842(1): 192-199.
- Pare, D., Collins, D. R. and Pelletier, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends in Cognitive Science* , 6: 306-314.

- Passani, M. B., Cangioli, I., Baldi, E., Bucherelli, C. Mannaioni, P. F. and Blandina, P. (2001). Histamine H3 receptor-mediated impairment of contextual fear conditioning and in-vivo inhibition of cholinergic transmission in the rat basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience* , 14: 1522-1532.
- Pavlides, C. & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.* , 9; 2907-2918.
- Payne, J. D., Stickgold, R., Swanberg, K. and Kensinger, E. A. (2008). Sleep preferentially enhances memory for emotional components of scenes. *Psychological Science* , 19: 781-788.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S. et al. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* , 44; 535-545.
- Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I. & Battaglia, F. P. (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neurosci.* , 12; 919-926.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* , 43: 897-905.
- Phelps, E. (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current opinion in Neurobiology* , 14: 198-202.
- Phillips, R. G. and LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* , 106; 274 - 285.
- Pilcher, J. J., Huffcutt, A. I. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* , 19(4): 318-326.
- Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.* , 9; 534-547.
- Plihal, W. & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* , 36; 571-582.
- Poe, G. R., Nitz, D. A., McNaughton, B. L. & Barnes, C. A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* , 855; 176-180.
- Polich, J., Martin, S. (1992). P300, cognitive capability, and personality: a correlational study of university undergraduates. *Pers. Individ. Differ.* , 13: 533-543.
- Polich, J., Squires, L. R. (1993). P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 86: 408-417.
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A. T. et al.. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *PNAS* , 107 (14); 6516 - 6519.
- Power, A. E. and McGough, J. L. (2002). Cholinergic activation of the basolateral amygdala regulates unlearned freezing behavior in rats. *Behavioral Brain Research* , 134: 307-315.

- Quirk, G. J. and Gehlert, D. R. (2003). Inhibition of the amygdala: key to pathological states? *Ann NY Acad Sci* , 985; 263 - 272.
- Quirk, G. J., Garcia, R., González-Lima, F. (2006). Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry* , 60; 337 - 343.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci* , 20: 6225 - 6231.
- Rasch, B. und Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.*, 93:681-766
- Rasch, B. & Born, J. (2007). Maintaining memories by reactivation. *Curr. Opin. Neurobiol.* , 17; 698-703.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S. & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave-sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* , 315; 1426-1429.
- Rauchs, G., Bertan, F., Guillery-Girard, B. et al. (2004). Consolidation of strictly episodic memories manily requires rapid eye movement sleep. *Sleep* , 27; 395-401.
- Ray, P. G., Meador, K.J., Loring, D.W. (1992). Diazepam effects on the P3 event-related potential. *J Clin Psychopharmacol* , 12: 415–419.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). *A manual standardized terminology, techniques and scoring system for sleep states of human subjects*. Washington DC: Public Health Service, US Gouvernement Printing Office.
- Reinsel, R. A., Veselis, R. A., Heino, R., Miodownik, S., Alagesan, R., Bedford, R.F. (1991). Effect of midazolam on the auditory event-related potential: Measures of selective attention. *Anesth Analg* , 73: 612–618.
- Resick, P. A., Monson, C. M., & Chard, K. M. (2007). Cognitive Processing Therapy (CPT).
- Ribeiro, S., Mello, C. V., Velho, T. et al.. (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *J. Neurosci.* , 22; 10914-10923.
- Ribeiro, S., Shi, X., Engelhard, M. et al.. (2007). Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in th cortex but not in the hippocampus. *Front. Neurosci.* , 1; 43-55.
- Riberio, S., Gervasoni, D., Soares, E. S. et al.. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave-sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* , 2; e24.
- Riberio, S., Goyal, V., Mello, C. V. & Pavlides, C. (1999). Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn. Mem.* , 6; 500-508.
- Ritchey, M., Dolcos, F. and Cabeza, R. (2008). Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: An event-related fMRI investigation. *Cerebral Cortex* , 18: 2494-2504.

- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr. Biol.* , 14; 208-212.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Rev. Neurosci.* , 5; 576-582.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Lutzenberger, W., Altenmüller, E. (1991). Effects of the anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 78: 142–149.
- Roozendaal, B., de Quervain, D. J., et al. (2001). Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in deatiation glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J. Neurosci.* , 21 (7); 2518-2525.
- Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (1996). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* , 65 (1); 1-8.
- Roozendaal, B., McGaugh, J. L. (1997). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* , 9 (1);76-83.
- Roozendaal, B., Quirarte, G. L., et al. (2002). Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor-cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur. J. Neurosci.* , 15 (3); 553-560.
- Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* , 78 (3); 578-595.
- Rosanova, M. & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep-spindle-related spike train. *J. Neurosci.* , 25; 9398-9405.
- Rothbaum, B. O.; Davis, M. (2003). Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Ann NY Acad Sci 1008* , 112 - 121 CrossRef Medline.
- Rowley, J., Stickgold, R. A. and Hobson, J. A. (1998). Eye movement and mental activity at sleep onset. *Conscious Cogn.* , 7: 67-84.
- Rugg, M. D., Pickles, C. D., Potter, D. D., Roberts, C. R. (1991). Normal P300 following extensive damage to the left medial temporal lobe. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* , 54: 217-222.
- Ruheland, W. R., Rochford, P. D., O'Donoghue, F. J., Pierce, R. J., Singh, P. and Thornton, A. T. (2009). The new AASM criteria for scoring hypopneas; impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* , 32: 150-157.
- Rudoy, J. D., Voss, J., Westerberg, C., Paller, K. A. (2009). Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science*, 326:1079
- Ryan, T., Mlynczak, S., Erickson, T., Man, S. F. and Man, G. C. (1989). Oxygen consumption during sleep: influence of sleep stage and time of night. *Sleep* , 12: 201-210.

- Santini, E., Ge, H., Ren, K. et al.. (2004). Consolidation of fear extinction requires protein synthesis in the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* , 24; 5704 - 5710.
- Saper, C. B., Chou, T. C. and Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trend Neurosci.* , 24: 726-731.
- Schandry, R. (2003). *Biologische Psychologie 1. Auflage*. Weinheim, Basel: Beltz.
- Schandry, R. (1988). *Lehrbuch der Psychophysiologie (2. Aufl.)*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Scheffers, M. K., Johnson Jr, R., Ruchkin, D. S. (1991). P300 in patients with unilateral temporal lobectomies: The effects of reduced stimulus quality. *Psychophysiology* , 28: 274–284.
- Schiller, D.; Levy, I.; Niv, Y. et al. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28: 11517 - 11525
- Schroeder, J. P. and Packard, M. G. (2002). Posttraining intra-basolateral amygdala scopolamine impairs food- and amphetamine-induced conditioned place preferences. *Behavioral Neuroscience* , 116: 922-927.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., Pape, H. C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* , 301; 846 - 850.
- Sharot, T. and Phelps, E. A. (2004). How arousal modulates memory: Disentangling the effects of attention and retention. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* , 4: 294-306.
- Sheng; M. and Lee, H. (2003). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity: major unanswered questions. *Neurosci. Res.* 46: 127 - 134
- Silvestri, A. J. and Root, D. H. (2008). Effects of REM deprivation and NMDA agonist on the extinction of conditioned fear. *Physiol Behav* , 93; 274 - 281 Cross Ref Medline.
- Silvestri, A. J. (2005). REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiol Behav* , 84; 343 - 349 Cross Ref Medline.
- Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S. et al.. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* , 60; 683 - 697.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.* , 69; 137-145.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.* , 5; 491-506.
- Smith, C. (2003). The REM sleep window and memory processing in sleep and brain plasticity. In P. S. Maquet, *Sleep and brain plasticity* (S. 117-135). New York: Oxford University Press.
- Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G. et al.. (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* , 327; 863 - 866 Cross Ref Medline.
- Sotres-Bayon, F., Bush, D. E., LeDoux, J. E. (2004). Emotional perseveration: An update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. *Learn Mem* , 11: 525 - 535.

- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* , 60; 329 - 336.
- Spoormaker, V. I., Schröter, M. S., Andrade, K. C. et al.(2012). Effects of rapid eye movement sleep deprivation on fear extinction recall and prediction error signaling. *Hum Brain Mapp* , 33; 2362 - 2376 Cross Ref Medline.
- Spoormaker, V. I. , Sturm, A., Andrade, K. C. et al.(2010). The neuronal correlates and temporal sequence of the relationship between shock exposure, disturbed sleep and impaired consolidation of fear extinction. *J Psychiatr Res* , 44; 1121 - 1128 Cross Ref Medline.
- Spoormaker, V. I.; Blechert, J.; et al. (November 2012). Additional support for the existence of skin conductance responses at unconditioned stimulus omission. *Neuroimage* , S. 63(3); 1404 - 1407.
- Squire, L. R. (1998). Memory systems. *C. R. Acad. Sci. III* , 321: 153-156.
- Stapleton, J. M., Halgren, E. (1987). Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: Depth components and task correlates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 67: 44–52.
- Stegeren van, A., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijer, J. P. A., Rombouts, S. A. R. B. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *NeuroImage* , 24; 898-909.
- Stegeren van, A. H., Everaerd, W., et al. (1998). Memory of emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology (Berlin)* , 138 (3-4); 305-310.
- Steriade, M. (2001). Active neocortical processes during quiescent sleep. *Arch. Ital. Biol.* , 139: 37-51.
- Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci.* , 22: 337-345.
- Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance states of vigilance and mentation. *Neuroscience* , 101; 243-276.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* , 137; 1087-1106.
- Stickgold, R., James, L. & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neurosci.* , 3; 1237-1238.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. & Hobson, J. A. (2000). Visusal discrimination task improvement: A multi-step process occuring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.* , 12; 246-254.
- Strange, B. A., Hurlmann, R. and Dolan, R. J. (2003). An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and beta-adrenergic-dependend. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* , 100(23): 13626-13631.
- Strelau, J. (1984). *Das Temperament in der psychischen Entwicklung*. Berlin: Volk und Wissen.
- Strunz, F. (1985). Funktionen des REM-Schlafs. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* , 53: 395-409.

Stuck, Boris A.; Maurer, Joachim T.; Schredl, Michael; Weeß, Hans-Günter (2009). *Praxis der Schlafmedizin - Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern, Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Sutton, S., Barren, M., Zubin, J., John, E. R. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* , 150(1965): 1187-1188.

Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F. et al.. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 103; 756-761.

Timofeev, I. & Bazhenov, M. (2005). Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations. *Trends in Chronobiology Research (ed. Columbus F.)*; Nova Science Publishers Inc. , 1-47.

Tononi, G., Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin* , 62; 143-150.

Tononi, G., Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev. Sleep Med Rev.*, 10:49-62

Tremblay, K., Kraus, N., McGee, T., Ponton, C., Otis, B. (2001). Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear Hear* , 22(2): 79-90.

Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J. et al. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* , 86; 241-247.

Van der Helm, E., Walker, M. P. (2011). Sleep and emotional memory processing. *Sleep Med Clin.*, 6:31-43

Van der Helm, E., Yao, J. Dutt, S., et al. (2011). REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol.*, 21:2029-2032

Van der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. et al. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci.*, 12:122-123

Verleger, R. (1988). Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci* , 11: 343-427.

Wagner, U., Gais, S. and Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & Memory* , 8: 112-119.

Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S. and Born J. (2007). The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. *Neurobiology of Learning and Memory* , 87: 679-687.

Walker, M. P. and Tharani, A. (2009). The impact of pre-training sleep deprivation on emotional and neutral memory formation). *Unpublished raw data* .

Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* , 425; 616-620.

- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J. et al. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn. Mem.* , 10; 275-284.
- Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences* , 1156: 168-197.
- Walker, M. P.; van der Helm, E. (September 2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol. Bull* , S. 135(5); 731 - 748.
- Weyers, P.; Krebs, H. and Janke, W. (1987). *Deutsche Übersetzung TPQ by Cloninger C. R.*. Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Universität Würzburg
- Wilson, M. A. & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* , 265; 676-679.
- Wood, C. C., McCarthy, G., Squires, N. K., Vaughan, H. G., Woods, D. L., McCallum, W. C. (1984). Anatomical and physiological substrates of event-related potentials – two case studies. In R. C. Karrer, *Brain and information processing: event related potentials* (S. 681-721). New York: Academy of Science, New York.
- Yamaguchi, S., Knight, R. T. (1991). Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *J Neurosci.* , 11: 2039–2054.
- Yoo, S. S., Fugar, N., Hu, P., Jolesz, F. A. and Walker M. P. (2007). The human emotional brain without sleep - A prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology* , 17: R877-R878.
- Zencker, F., & Barajas, J. J. (August 1999). Auditory P300 development from an active, passive and single-tone paradigms. *Int. J. Psychophysiol.* , S. 33(2); 99 - 111.
- Zukerman, G., Goldstein, A., Babkoff, H. (2007). The effect of 24-40 hours of sleep deprivation on the P300 response to auditory target stimuli. *Aviat Space Environ Med* , 78 (5 Suppl): B216-223.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der einzelnen Schlafstadien mit zugehörigen Besonderheiten im EEG, EOG und EMG sowie prozentuale Anteile am Gesamtschlaf. (Stuck, 2009)	11
Abbildung 2: Typische Schlafarchitektur einer Nacht. Dargestellt auf der rechten Seite, vier Schlafzyklen mit den unterschiedlichen Schlafphasen. Auf der y-Achse sind die Schlafstadien aufgetragen, die x-Achse stellt den Schlafzeitraum in Stunden dar. Zu Schlafbeginn größerer Anteil an SWS, im Verlauf deutliche Zunahme des REM-Schlafanteils. Linksseitig dargestellt, die typischen EEG-Signale spezifisch für die jeweiligen Schlafstadien. Für NREM-Stadium 2 typisch, das Auftreten von Schlafspindeln (Pfeil) und K-Komplexen (Doppelpfeil). (Dresler, 2007).	13
Abbildung 3: Graphische Darstellung unterschiedlicher Aspekte des Langzeitgedächtnisses und seiner beteiligten Strukturen. Deklarative Gedächtnisinhalte hängen hauptsächlich von der Funktion des medialen Temporallappen ab. Wohingegen die verschiedenen Gedächtnisaspekte des nondeklarativen Gedächtnisses von diversen zerebralen Strukturen und deren Funktion abhängig sind (Squire, 1998).....	19
Abbildung 4: Negative und positive Komponenten während eines ereigniskorrelierten Potentials (EKP). Etwa 100 ms nach Stimulusapplikation stellt sich eine deutliche Negativierung dar, die als physiologisches Korrelat für den Verschlüsselungsprozess bei der Informationsaufnahme steht. Die folgenden Potentialschwankungen bei circa 200 ms entsprechen der Speicherung des Reizes (P200) und dem Abgleich mit dem bereits gespeicherten Muster (N200). Die Positivierung (P300) ist elektrophysiologischer Ausdruck für die Korrektur und Speicherung des abweichenden Stimulus. Die P300-Welle ist nur bei einem nicht erwarteten Reiz auslösbar. Aus Birnbaumer (2006).....	35
Abbildung 5: Darstellung des Versuchsablaufes, präsentierte Stimuli, erhobene Messdaten.....	45
Abbildung 6: Dargestellt finden sich auf der y-Achse die Mittelwerte \pm einer Standardabweichung der Hautwiderstandsmessungen. Ausgewertet wurden die sensitiveren D-Scores für Extinktion und Widerabfrage (Recall). Unterteilt werden die Hautwiderstandsreaktionen in eine Frühphase (early onset) und einen Spätphase (late onset). Auf der x-Achse sind aufgetragen: Ea (CS _E – early onset); Eb (CS _E – late onset); Ua (CS _U – early onset); Ub (CS _U – late onset); Sa (CS- - early onset); Sb (CS- - late onset). Signifikante Unterschiede zeigen sich bei der Spätphase von CS _E und CS- sowie in der Frühphase von CS _U im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Diese Unterschiede finden sich in der Extinktionsphase nicht.....	59

Abbildung 7: Ergebnisse der subjektiven Einschätzung über die Schockwahrscheinlichkeit, geordnet nach Stimulus und Experimentteil. Angaben als Mittelwert (\pm SD). Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet.	61
Abbildung 8: EEG-Darstellung, deutlichere N200 und P300 über allen drei Kanälen für „Odd“-Töne im Vergleich zu „Even“-Tönen. Dargestellt sind Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung. „Even“ entspricht dem Standardstimulus, „Odd“ entspricht dem Zielstimulus.	63
Abbildung 9: Vergleich der neurophysiologischen Reaktion bei „Odd“-Präsentation, unterschieden nach Gruppen (Schlaf/Wach) und Zeitpunkt der Datenerhebung. Am deutlichsten ausgeprägt ist die Schwankung bei Ableitung Cz im Bereich von 80 – 160 ms und bei 332 – 380 ms (siehe auch Pfeile). Die Angabe stellt die jeweiligen Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung dar.	64

Abkürzungsverzeichnis

AMPA-Rezeptor	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptor
Arousal	Grad der emotionalen Erregung
CS-	Sicherheitsstimulus; Safety-Stimulus
CS _E	Gelöschter Stimulus; Extinguished Stimulus
CS _U	Ungelöschter Stimulus; Unextinguished Stimulus
EEG	Elektroenzephalogramm
Encoding	Verschlüsselungsprozess bei der Informationserfassung
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
Early onset	onset response; frühe Hautwiderstandsreaktion
Even	Standardstimulus
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure; Neurotransmitter
IEG	intermediate early genes
Late onset	offset response; späte Hautwiderstandsreaktion
LTP	Langzeitpotenzierung
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NREM	Non REM

Odd	Unerwarteter Stimulus; vom Standardstimulus abweichend; Zielstimulus
PET	Positronen Emissionstomographie; funktionelle Bildgebung
PGO-Waves / P-Wellen	ponto-genikulo-okzipitale Potentiale
PTBS / PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung / posttraumatic stress disorder
REM	rapid eye movement; Schlafstadium mit typischen Augenbewegungsmustern
S1	Schlafstadium 1; NREM-Stadium 1
S2	Schlafstadium 2; NREM-Stadium 2
SCR	Hautwiderstandsreaktion; Skin Conductance Response
SRSF	Sleep to remember, sleep to forget
SWS	Slow-Wave Sleep; Tiefschlaf; Schlafstadium 3 und 4 (S3/S4)
TPJ	Temporoparietale Verbindung (Junction)
UCS	Unconditioned Stimulus; Unkonditionierter Reiz;
Valenz	emotionale Bewertung eines Reizes

Danksagung

Ich danke dem Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer, für die Möglichkeit, die Studie am MPI für Psychiatrie durchzuführen.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Axel Steiger und dem Chef der Neuroimaging Arbeitsgruppe Herrn Dr. Michael Czisch, bin ich für die Aufnahme in die Forschungsgruppe und die Überlassung des Themas für diese Dissertation sehr verbunden.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Dr. Victor Spoormaker für die sehr gute kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung, die stetige Unterstützung und die zahlreichen hilfreichen Anmerkungen. Keine Frage blieb unbeantwortet.

Weiterhin danke ich den Kollegen aus dem Schlaflabor sowie den Kollegen aus der MRT Abteilung, ohne die ein reibungsloser Messablauf nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank geht an alle Probanden, die ihre Freizeit dem Gelingen meiner Studie geopfert haben.

Ohne meine Eltern wäre mein Lebensweg und damit auch das Gelingen dieser Studie nicht möglich gewesen, unendlicher Dank für die Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an Gustav Öffenberg, der mich durch die Höhen und Tiefen bei der Entstehung meiner Dissertation begleitet hat, und stets die richtigen Worte für mich gefunden hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Simone Cornelia Scharl, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Die Effekte von Schlaf auf die physiologische Reizverarbeitung und die emotionale Gedächtnisbildung;
eine simultane Hautwiderstands- und hochaufgelöste elektroenzephalographische Studie*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin